

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



## ***“Amelogenesis Imperfecta - fenótipo e genótipo”***

---

Dissertação de artigo de revisão bibliográfica apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, de acordo com o regulamento da Unidade Curricular da “Monografia de investigação/Relatório de atividade clínica” do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

Ana Rita Touro Cerejo Rabaça Vaz

**Afiliação:** Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

**Endereço:** mimd10083@fmd.up.pt

**Orientadora:**

Profª. Doutora Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes.

Professora Auxiliar de Genética Médica I, II e Orofacial da FMDUP.

**Co-Orientador:**

Prof. Doutor Pedro Manuel Vasconcelos Mesquita.

Professor Auxiliar de Anatomia e Histologia Dentária I e II da FMDUP.

Porto, Ano Letivo 2013-2014

*“O conhecimento une cada um consigo mesmo e todos com todos.”*

**José Saramago**

## Agradecimentos

Esta monografia não é apenas o resultado de um empenho individual, mas de um esforço coletivo que me permitiu alcançar mais esta nova etapa que representa um importante marco na minha vida pessoal, académica e profissional.

Desta forma, manifesto a minha gratidão a todos os que estiveram presentes nos momentos de angústia, de ansiedade, de insegurança, de exaustão e de satisfação.

À minha orientadora Professora Doutora Paula Vaz e ao meu co-orientador Professor Doutor Pedro Mesquita expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio incondicionais, que muito elevaram os meus conhecimentos científicos e, sem dúvida, muito estimularam o meu desejo de querer, sempre, saber mais e a vontade constante de querer fazer melhor. Agradeço também a oportunidade que me deram de desenvolver com eles a minha monografia e reconhecimento, com gratidão, não só a confiança que em mim depositaram, mas também, o sentido de responsabilidade que me incutiram em todas as fases deste projeto.

A todos os membros do conselho pedagógico agradeço a oportunidade e o privilégio que tive em frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica e científica. Agradeço-lhes ainda pelo exemplo de vida e orientação que representam na minha vida, pelos ensinamentos, confiança, amabilidade e apoio na vivência associativa na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP).

Expresso ainda a minha gratidão aos pacientes que integram esta monografia que, embora no anonimato, prestaram um contributo fundamental para que este estudo fosse possível e para o avanço da investigação científica nesta área do conhecimento.

Aos meus colegas de curso, um muito obrigada pela vossa amizade, companheirismo e ajuda que me permitiram que cada dia fosse encarado com particular motivação.

Aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado, um enorme obrigado por acreditarem sempre em mim, naquilo que faço e por todos os ensinamentos de vida. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem. A eles, dedico todo este trabalho.

## Índice

Capítulo 1 - Introdução.....	1
Capítulo 2 – Material e Métodos .....	10
Capítulo 3 – Desenvolvimento .....	13
Capítulo 4 – Casos Clínicos.....	39
Capítulo 5 – Conclusão .....	55
Capítulo 6 – Referências Bibliográficas .....	58
Capítulo 7 - Anexos.....	66

## Índice de Figuras

Figura 1: Gene <i>AMELX</i> - mutações associadas a patologias.....	15
Figura 2: Gene Amelogenina Humano e algumas das mutações características na AI.....	16
Figura 3 - Ideogramas dos cromossomas X e Y e respectivas localizações dos genes <i>AMELX</i> e <i>AMELY</i> . ....	18
Figura 4: Esquema ilustrativo da estrutura do gene amelogenina. ....	19
Figura 6 – Esquema ilustrativo de mutações no gene da Enamelina ( <i>ENAM</i> ): causadoras de doença.....	23
Figura 7 – Esquema ilustrativo da localização do gene <i>FAM83H</i> . ....	25
Figura 8 – Esquema ilustrativo da família com sequência de similaridade 83, membro H ( <i>FAM83H</i> ) e respectivas mutações causadoras de doenças. ....	26
Figura 9 – Esquema ilustrativo da localização do gene <i>DLX3</i> . ....	29
Figura 10 – Esquema ilustrativo das mutações causadoras de AI autossômica recessiva (ARAI) relacionadas com o <i>WDR72</i> .....	32
Figura 11 – Esquema ilustrativo sobre a localização do gene <i>WDR72</i> . ....	32
Figura 12 – Esquema ilustrativo sobre a localização do gene <i>MMP20</i> . ....	34
Figura 13 – Esquema ilustrativo das mutações causadoras de AI autossômica recessiva (ARAI) relacionadas com o <i>MMP20</i> . ....	34
Figura 14 – Esquema ilustrativo da mutação no <i>KLK4</i> associada a AI autossômica recessiva (ARAI).....	37
Figura 15 – Localização do gene <i>KLK4</i> . ....	37
Figura 16 – Heredograma de família com fenótipo de <i>Amelogenesis Imperfecta</i> .....	40

Figura 17 – Fotografias extraorais MJTB. ....	42
Figura 18 – Fotografias intraorais MJTB. ....	43
Figura 19 – Ortopantomografia MJTB .....	43
Figura 20 – Telerradiografia de perfil direito MJTB.....	44
Figura 21 – Cefalometria lateral e traçado Cefalométrico MJTB. ....	45
Figura 22 – Estudo Cefalométrico MJTB.....	46
Figura 23 – Fotografias extraorais LMTB.....	49
Figura 24 – Fotografias intraorais LMTB. ....	50
Figura 25 – Ortopantomografia LMTB .....	50
Figura 26 – Telerradiografia de perfil direito LMTB.....	51
Figura 27 – Cefalometria lateral e traçado Cefalométrico LMTB. ....	52
Figura 28 – Estudo Cefalométrico LMTB.....	53

## Índice de Tabelas

Tabela I - Apresentação Clínica da AI de acordo com o Tipo .....	3
Tabela II: Sistemas de classificação aplicados à <i>Amelogenesis Imperfecta</i> .....	7
Tabela III – Gene AMELX Mutado - características genéticas e fenotípicas. ....	17
Tabela IV – Gene da <i>ENAM</i> mutado - características genéticas e fenotípicas.....	24
Tabela V – Gene <i>FAM83H</i> mutado: características genéticas e fenotípicas .....	27
Tabela VI – Gene <i>DLX3</i> mutado: características genéticas e fenotípicas. ....	29
Tabela VII – Gene <i>WDR72</i> mutado: características genéticas e fenotípicas.....	33
Tabela VIII – Gene <i>MMP20</i> mutado: características genéticas e fenotípicas .....	35
Tabela IX – Gene <i>KLK4</i> mutado: características genéticas e fenotípicas. ....	37

## Índice de Esquemas

Esquema 1: Diagrama da análise mutacional baseada nos genes candidatos de indivíduos com AI. ....	5
Esquema 2 – Representação esquemática da metodologia utilizada .....	12

## **Abreviaturas**

a.a. - Aminoácido

AD – Autossômica Dominante

ADAI – Amelogénese Imperfeita autossômica dominante

ADHCAI – Amelogénese Imperfeita hipocalcificada autossômica dominante.

ADHHAI – Amelogénese Imperfeita Hipoplásica – Hipomaturada autossômica dominante.

AI – Amelogénese imperfeita

AJHG - American Journal of Human Genetics

AMBN – Ameloblastina

AMELOTIN – Amelotina

AMELX – Amelogenina associada ao cromossoma X

AMELY – Amelogenina associada ao cromossoma Y

AR – Autossômica Recessiva

ARAI – Amelogénese Imperfeita autossômica recessiva

DLX3 – *Distal-less homeobox 3*

DSPP – Sialofosfoproteína dentinária

EMSP1 – Protease de Serina da Matriz do esmalte

ENAM – Enamelina

EUA – Estados Unidos da América

FAM83H – Família com sequência de similaridade 83 e membro H



FMDUP – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

KLK4 – Calicreína 4

MMP – Metaloproteínase

MMP20 – Metaloproteínase de matriz 20

OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man

SNP – Polimorfismo de um único nucleotídeo

TDO – Síndrome Trico-dento-óssea

TUFT1 – Tuftelina

*WDR72* – Gene que codifica a  $\beta$  Hélice com repetição 72

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** A Amelogênese Imperfeita (AI) é um termo que designa um grupo clínica e geneticamente heterogêneo de condições que afetam principalmente a formação do esmalte dentário.

**OBJETIVO:** Esta monografia tem como objetivo abordar aspetos relativos à etiologia da Amelogênese Imperfeita, bem como as principais manifestações fenotípicas presentes em pacientes com este tipo de patologia. Adicionalmente, expõem-se dois casos clínicos de AI familiar da Unidade Curricular de Genética Orofacial da FMDUP.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Para a realização deste estudo foram realizadas pesquisas bibliográficas distintas nas bases de dados Pubmed, OMIM e na AJHG. Para as pesquisas na Pubmed e na AJHG foram utilizados termos MeSH inerentes ao tema em estudo e foram limitadas aos últimos dez anos, a estudos em Humanos e aos idiomas Inglês, Francês e Espanhol. Para a pesquisa de imagens de genes recorreu-se à base de dados OMIM. Os artigos selecionados para análise basearam-se na sua acessibilidade e relevância.

**DESENVOLVIMENTO:** A incidência de AI varia de 1:700 a 1:14.000, de acordo com as populações estudadas, o esmalte pode ser hipoplásico, hipomaturado, hipocalcificado ou hipomaturado-hipocalcificado e pode surgir devido a uma herança autossómica dominante (genes *ENAM*, *DLX3*, *FAM83H*), autossómica recessiva (genes *KLK4*, *MMP20*, *ENAM*), associada ao cromossoma X (gene *AMELX*) ou devido a padrões de herança esporádicos.

**CONCLUSÃO:** O alargamento de conhecimento sobre AI constitui uma área de grande interesse para o Médico Dentista hodierno. De fato, quanto mais vasta for a informação obtida sobre os genes associados à etiologia da AI, e mais precisa for a correlação genótipo-fenótipo, melhor poderá ser a intervenção médico-dentária.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Amelogenesis Imperfecta genes; non-syndromic amelogenesis imperfecta; Amelogenesis imperfecta; FAM83H; MMP20; KLK4; DLX3; WDR72; AMELX.*

## Abstract

INTRODUCTION: *Amelogenesis imperfecta* (AI) is a term that designates a clinically and genetically heterogeneous group with conditions that mainly affect the formation of tooth enamel.

AIM: This monography is about *amelogenesis imperfecta*: etiology as well as the main phenotypic manifestations present in patients with this type of pathology. In addition, it will be expose two clinical cases of familiar AI, attended in Genetics Orofacial Course of FMDUP.

MATERIAL AND METHODS: For this study there were made separated literature searches in PubMed, OMIM and AJHG. For the searches were used MeSH terms attached to the subject under study and they were limited to the last ten years, studies in Humans and English, French and Spanish languages. In the search for genes pictures, I appealed to the OMIM database. The articles selected for analysis were based on their accessibility and relevance.

DEVELOPMENT: The incidence of AI occurs between 1:700 to 1:14,000, according to the populations studied, the enamel may be hypoplastic, hypomature, hypocalcified or hypomature-hypocalcified and can arise due to an autosomal dominant inheritance (ENAM, Dlx3, FAM83H genes), autosomal recessive (KLK4, MMP20, ENAM genes), associated with the X chromosome (AMELX gene) or due to sporadic inheritance patterns.

CONCLUSION: The extension of knowledge about AI is an area of great interest for today's Dentists. In fact, the more extensive the information is obtained about the genes involved in the etiology of AI and more accurate the genotype-phenotype correlation, better will be the medical and dental intervention.

KEYWORDS: *Amelogenesis Imperfecta genes; non-syndromic amelogenesis imperfecta; Amelogenesis imperfecta; FAM83H; MMP20; KLK4; DLX3; WDR72; AMELX.*

## **Capítulo 1 - Introdução**

---

## Introdução

O termo Amelogénese imperfeita (AI) designa um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de condições que afetam, principalmente, a formação do esmalte dentário, originando alterações marcadas, tanto na dentição decídua como na permanente, podendo afetar outros tecidos, orais e extra-orais.<sup>1-45</sup>

Nos últimos anos, os avanços da genética molecular e do Projeto Genoma Humano têm reforçado bastante a identificação de genes associados à patogénese de doenças humanas, incluindo doenças dentárias que afetam a formação do esmalte, como é o caso da Amelogénese Imperfeita. A complexidade do padrão da doença sugere a ocorrência de mutações em vários genes diferentes, estando atualmente descritos 14 subtipos de AI, com base no padrão hereditário e no fenótipo clínico.<sup>8, 14 - 16, 19, 21-26, 36, 37, 46</sup>

Esta patologia afeta a estrutura e a aparência clínica do esmalte, de todos ou de quase todos os dentes, de uma forma mais ou menos igual, e que pode estar associada a alterações bioquímicas ou morfológicas em qualquer local do organismo. É uma condição associada ao desenvolvimento do esmalte dentário (caracterizada em quatro padrões distintos: hipoplásica, hipomaturada, hipocalcificada ou hipomaturada-hipocalcificada), que pode surgir associada a uma herança autossômica dominante, a uma herança autossômica recessiva, ao cromossoma X, a padrões de herança esporádicos ou que pode surgir de forma esporádica.<sup>1, 3, 7, 10, 13 -16, 20, 21, 23 - 26, 28, 32,</sup>

<sup>34, 37, 41, 45, 47</sup>

**Tabela I - Apresentação Clínica da AI de acordo com o Tipo**

Hipomaturado	Hipocalcificado
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esmalte de espessura normal mas com aparência mosqueada: opaco, descolorido branco-acastanhado ou amarelado, mais suave do que o normal.</li> <li>• Nas radiografias a espessura do esmalte é normal e a sua densidade é semelhante à da dentina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esmalte de espessura normal, mas com uma estrutura fraca e facilmente destacável.</li> <li>• Aparência opaca ou em giz, dentes manchados.</li> <li>• Radiograficamente o esmalte é menos radiopaco do que a dentina.</li> </ul>
Hipoplásico	Hipomaturado-Hipoplásico com taurodontismo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O esmalte é bem mineralizado mas de espessura reduzida.</li> <li>• Clinicamente observam-se crateras e sulcos na superfície do esmalte.</li> <li>• Padrão áspero, fino, duro e com superfície rugosa. O esmalte apresenta-se normalmente translúcido.</li> <li>• As radiografias apresentam um contraste normal entre o esmalte e a dentina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparência mista entre os tipos Hipomaturado e Hipoplásico.</li> <li>• Taurodontismo: aumento do corpo e câmara pulpar de um dente multirradicular, com deslocamento apical do assoalho pulpar e bifurcação das raízes.</li> </ul>

**Fonte:** Canger E. ; Çelenk P.; Yenisey M.; Odyakmaz S.Z.; Amelogenesis Imperfecta, Hypoplastic Type Associated with Some Dental Abnormalities: Braz Dent J (2010) 21(2): 170-174; Gadhia, K.; McDonald, S.; Arkutu, N.; Malik, K.; Amelogenesis imperfecta: an introduction; British dental journal volume 212 no. 8 Apr 28 2012. (Adaptado).

Do mesmo modo, um grande estudo epidemiológico mostrou que aproximadamente 6% dos casos de AI ocorriam associados ao cromossoma X, sendo 63% dos casos de herança autossômica dominante (AD) e 12% autossômica recessiva (AR). Os restantes 19% correspondiam a ocorrências esporádicas, sem história familiar ou modo perceptível de transmissão.<sup>1, 3, 23, 26</sup> Segundo alguns autores, a AI autossômica dominante é a forma mais comum nos Estados Unidos e na Europa sendo a AI autossômica recessiva considerada a mais frequente no Médio Oriente.<sup>13, 26</sup>

O diagnóstico envolve a exclusão de fatores extrínsecos ambientais, o estabelecimento de um padrão de herança provável, o reconhecimento do fenótipo e a correlação com as datas de formação dos dentes, de modo a excluir uma perturbação do desenvolvimento cronológico.<sup>1, 26</sup>

O esmalte dentário é o tecido mais duro do corpo humano, sendo extremamente mineralizado, com mais de 95% do seu volume a ser ocupado por cristais de hidroxiapatite invulgarmente grandes e bem organizados em prismas de esmalte. A formação desta estrutura é rigorosamente controlada por células altamente especializadas de origem epitelial, os ameloblastos, através da sua interação com uma série de moléculas da matriz orgânica que

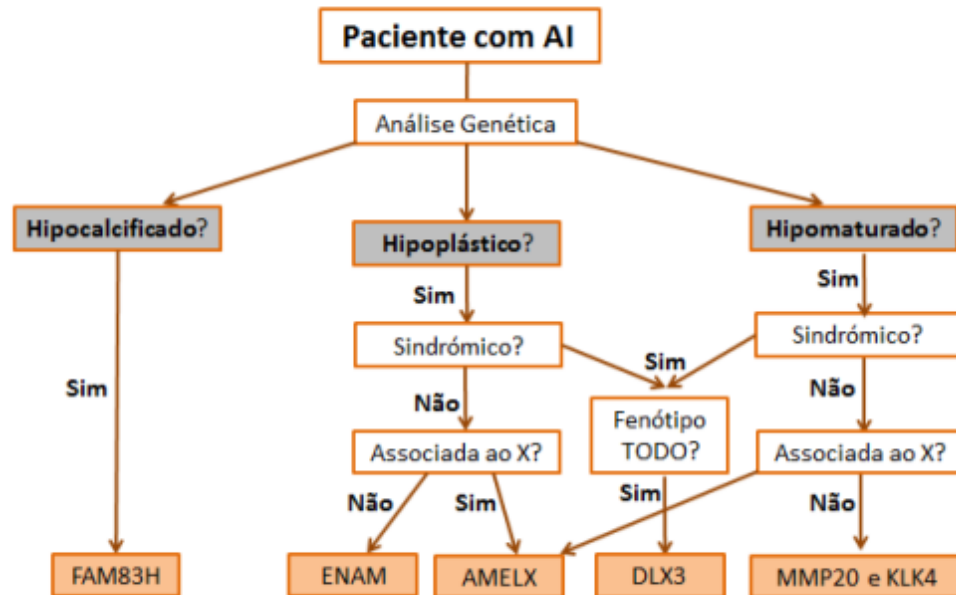
desempenham um papel central na modulação da deposição mineral e no crescimento do órgão de esmalte: a enamelinina (*ENAM*; 4q21), a amelogenina (*AMELX*; Xp22.3-p22. 1), a ameloblastina (*AMBN*; 4q21), a tuftelina (*TUFT1*; 1q21), a amelotina (*AMELOTIN* 4T13), a sialofosfoproteína dentinária (*DSPP*; 4q21.3) e uma variedade de enzimas tais como a calicreína 4 (*KLK4*; 19q13.3-q13.4) e as metaloproteinases de matriz 20 (*MMP20*; 11q22.3-q23).<sup>1, 3, 4, 6, 8, 13,</sup>

16, 17, 21, 23 - 25, 28, 31, 32, 35, 37, 38, 40, 42, 43, 46, 49, 50

Designa-se de Amelogénese o processo de formação do esmalte que ocorre em três fases: a fase secretora, a fase de transição e a fase de maturação. O fenótipo clínico é influenciado pela fase da amelogénese predominantemente afetada, embora a classificação clínica possa ser difícil em muitos casos. As formas hipoplásicas de AI são devidas a defeitos na fase secretora em que os cristais do esmalte não crescem com o comprimento correto, o que origina volume diminuído das proteínas da matriz e, conseqüentemente um esmalte muito fino, embora com dureza normal. As formas hipocalcificada e hipomaturada, em que os cristais não conseguem crescer em espessura ou largura, são caracterizadas por volumes quase normais da matriz do esmalte mas em que esta não é, normalmente, processada e removida de forma adequada, conduzindo a uma falha na normal biomineralização. No tipo hipomaturado o esmalte é opaco, tipicamente descolorado e lasca facilmente, enquanto no tipo hipocalcificado o esmalte é macio o suficiente para raspar com um instrumento de mão. Estas duas formas de AI, por vezes, são referidas conjuntamente como AI hipomineralizada devido às dificuldades existentes em distinguir fenótipos mal definidos.<sup>1,4,6,8,13,17,19-21,,29,40,41,51</sup>

De acordo com a literatura atual, a AI hipoplásica surge por mutações no gene enamelinina (*ENAM*) ou amelogenina, associada ao cromossoma X (*AMELX*). Já a AI hipocalcificada surge por mutações *FAM83H*, ao passo que a hipomaturada ocorre por mutações autossômicas recessivas nas metaloproteinases -20 (*MMP20*) ou na calicreína 4 (*KLK4*). Contudo, apenas cerca de 1/4 de todos os casos de AI são originados por estes genes e muitos continuam ainda por identificar.<sup>6,24,25,28,29,31,42,47,49</sup>

**Esquema 1: Diagrama da análise mutacional baseada nos genes candidatos de indivíduos com AI.**



**Fonte:** Kang, H.- Y.; Seymen, F.; Lee, S.-K. ; Yildirim, M.; Bahar Tuna, E.; Patir, A.; Lee, K.-E.; Kim, J.-W.;Candidate Gene Strategy Reveals ENAM Mutations; J Dent Res 88(3):266-269, 2009. (Adaptado).

A Amelogénese Imperfeita causada por heranças autossômicas dominantes (ADAI) tem como genes associados a enamulina (*ENAM*, 4T13), a *Distal-less homeobox 3* (*DLX3*, 17q21) e a família com sequência de similaridade 83 e membro H (*FAM83H*, 8q24.3). Outros genes candidatos incluem a ameloblastina (*AMBN*, 4q21) e a tuftelina (*TUF1*, 1q21), tendo sido propostos com base na sua expressão em ameloblastos.<sup>10,11,14,20,29,35,42,43,44,47</sup>

Os genes candidatos associados à AI com herança autossômica recessiva (ARAI) são a calicreína (*KLK4*, 19q13), as metaloproteinases-20 (*MMP -20*, 11q22 - q33) e a Enamelina (*ENAM* em 4q21). A Amelogénese Imperfeita relacionada com o cromossoma X (AI associada ao X) é responsável por apenas 5% dos casos de AI e o seu gene de patogenicidade, a Amelogenina (*AMELX*), pode estar localizado no cromossoma X p22.1-p22.3 (AIH1 locus, *AMELX*) ou no braço curto (p11.2) do cromossoma Y (Amely). No entanto, não foram relatados casos de mutação no gene da amelogenina no cromossoma Y sendo apenas a cópia do cromossoma X crítica para o desenvolvimento normal do esmalte. Um outro locus relacionado com a AI está localizado no cromossoma X q22-q28 (locus AIH3).<sup>10,11,14,20,29,35,42,43,44,47,52</sup>



Quanto à epidemiologia a AI é uma patologia relativamente rara, variando de acordo com o conjunto de genes afetados. Valores próximos de 1:700 na Suécia e 1:14.000 nos Estados Unidos da América (EUA) têm sido relatados na literatura sugerindo diferenças na frequência de alelos entre as populações, isto apesar de não existirem registros de predileções raciais para esta patologia.<sup>1,7,12,13,20,22,24,26,32,33,36,38,46,49</sup>

Apesar de considerada uma condição patológica relativamente rara, a AI apresenta consequências severas nos seus portadores. Anomalias dentárias associadas à AI incluem: deficiências quantitativas e qualitativas do esmalte, calcificação pulpar, sensibilidade dentária, estética deficitária, diminuição da dimensão vertical de oclusão, múltiplos dentes impactados, erupção atrasada, dentes congenitamente ausentes, hipercementose, malformação radicular, taurodontismo, gengivite e periodontite. Os pacientes costumam ter mordida aberta anterior ou vertical profunda que complicam os tratamentos restauradores que são, na maior parte das vezes, extensos e extremamente dispendiosos.<sup>1,6,7,28,29,34,53</sup>

Muitas classificações da AI têm sido apresentadas desde a divisão original (em hipoplásica e hipocalcificada), proposta em 1945. Algumas classificações têm-se baseado exclusivamente no fenótipo (aparência), enquanto outras têm utilizado o fenótipo como discriminante primário e o modo de herança como um fator secundário no diagnóstico.<sup>1,5,7,10,12,19,26,54.</sup>

A multiplicidade de sistemas de classificação, baseados principalmente, ou exclusivamente, no fenótipo, pode ser bastante confusa e nem sempre é possível estabelecer uma referência cruzada entre os vários subtipos, nem saber qual o sistema de classificação mais adequado a cada caso em particular.<sup>1,12</sup>

Por este motivo foi proposto recentemente, que o modo de herança seja o principal fator de classificação com o fenótipo como discriminante secundário. Contudo, continuam a existir problemas na classificação decorrentes, essencialmente, da múltipla variedade de padrões genéticos hereditários bem como da heterogeneidade fenotípica que pode caracterizar a AI.<sup>1,10,12,19,26,54</sup>

**Tabela II: Sistemas de classificação aplicados à *Amelogenesis Imperfecta***

<b>Weinmann <i>et al.</i>, 1945</b>	
<b>Darling, 1956</b>	<p>Cinco fenótipos com base em achados clínicos, microrradiográficos e histopatológicos.</p> <p><b>Hipoplásico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1 - corrosão generalizada.</li> <li>• Grupo 2 - ranhuras verticais (agora associada ao X AI).</li> <li>• Grupo 3 - hipoplasia generalizada.</li> </ul> <p><b>Hipocalcificado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 4A - esmalte amarelo, marrom calcário.</li> <li>• Tipo 4B - marcada descoloração e esmalte macio com a perda pós-eruptiva do esmalte.</li> <li>• Tipo 5 - descoloração e lascas do esmalte generalizadas ou localizadas.</li> </ul>
<b>Witkop, 1957</b>	<p>Classificação baseada principalmente no fenótipo. Cinco tipos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoplasia</li> <li>2. Hipocalcificação</li> <li>3. Hipomaturação</li> <li>4. Hipomaturação pigmentado</li> <li>5. Hipoplasia local</li> </ol> <p>Modo de herança adicionado como outros meios para diferenciar casos.</p>
<b>Schulze, 1970</b>	<p>Classificação baseada no fenótipo e no modo de herança.</p>
<b>Witkop and Rao, 1971</b>	<p>Classificação baseada no fenótipo e no modo de herança. Três grandes categorias: hipoplasia, hipocalcificação e hipomaturação.</p> <p>a. Hipoplasia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoplasia autossômica dominante - hipomaturação com taurodontismo (subdividida em A e B de acordo com o autor)</li> <li>• Hipoplasia suave autossômica dominante com defeitos na erupção e reabsorção de dentes</li> <li>• Hipoplasia grosseira autossômica dominante</li> <li>• Hipoplasia sem carço autossômica dominante</li> <li>• Hipoplasia autossômica dominante local,</li> <li>• Hipoplasia áspera dominante associada ao X</li> </ul> <p>b. Hipocalcificação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocalcificação autossômica dominante</li> </ul> <p>c. Hipomaturação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipomaturação recessiva ligada ao X</li> <li>• Hipomaturação pigmentada autossômica recessiva</li> <li>• Dentes cobertos de neve autossômicos dominantes</li> <li>• Manchas brancas hipomaturadas</li> </ul>
<b>Winter and Brook, 1975</b>	<p>Classificação baseada principalmente no fenótipo. Quatro categorias principais: hipoplasia, hipocalcificação, hipomaturação, hipomaturação-hipoplasia com taurodontismo, com o modo de herança como meio secundário de subclassificação.</p> <p><b>a. Hipoplasia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo I - Hipoplasia fina e lisa autossômica dominante com defeito na erupção e reabsorção de dentes</li> <li>• Tipo II - Hipoplasia fina e rústica autossômica dominante</li> <li>• Tipo III - Hipoplasia aleatoriamente sem traço - autossômica dominante</li> <li>• Tipo IV - Hipoplasia localizada autossômica dominante</li> <li>• Tipo V - Hipoplasia áspera dominante ligada ao X</li> </ul> <p><b>b. Hipocalcificação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocalcificação autossômica dominante</li> </ul> <p><b>c. Hipomaturação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo I - Hipomaturação associada ao X recessivo</li> </ul>

Witkop and Sauk, 1976	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo II – Hipomaturação pigmentada autossômica recessiva</li> <li>• Tipo III - Dentes cobertos de neve</li> </ul> <p><b>d. Hipomaturação-hipoplasia com taurodontismo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo I - Hipomaturação suave com poços hipoplásicos ocasionais e taurodontismo autossômica dominante</li> <li>• Tipo II - Hipomaturação suave autossômica dominante com hipoplasia fina e taurodontismo</li> </ul>
	Classificação baseada no fenótipo e no modo de hereditariedade, semelhante à classificação de Witkop e Rao (1971)
	<p>Quatro grandes categorias baseadas principalmente no fenótipo (hipoplasia, hipomaturação, hipocalcificação, hipomaturação – hipoplasia com taurodontismo) subdividida em 15 subtipos pelo fenótipo e, secundariamente, pelo meio de herança.</p> <p><b>Tipo I. Hipoplasia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo IA. Hipoplástica sem carço autossômica dominante</li> <li>• Tipo IB. Hipoplástica autossômica dominante local</li> <li>• Tipo IC. Hipoplástica autossômica recessiva local</li> <li>• Tipo ID. Hipoplástica autossômica dominante suave</li> <li>• Tipo IE. Hipoplástica suave dominante ligada ao X</li> <li>• Tipo IF. Hipoplástica autossômica dominante áspera</li> <li>• Tipo IG. Agenesia de Esmalte, autossômica recessiva</li> </ul> <p><b>Tipo II. Hipomaturação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo IIA. Hipomaturação, autossômica recessiva pigmentada</li> <li>• Tipo IIB. Hipomaturação, ligada ao X recessivo</li> <li>• Tipo IIC. Hipomaturação, os dentes cobertos de neve, ligada ao X</li> <li>• Tipo IID. Hipomaturação, os dentes cobertos de neve, autossômica dominante</li> </ul> <p><b>Tipo III. Hipocalcificação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo IIIA. Autossômica dominante</li> <li>• Tipo IIIB. Autossômica recessiva</li> </ul> <p><b>Tipo IV. Hipomaturação-hipoplasia com taurodontismo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo IVA. Hipomaturação-hipoplasia com taurodontismo, autossômica dominante</li> <li>• Tipo IVB. Hipoplasia-hipomaturação com taurodontismo, autossômica dominante</li> </ul>
	Classificação baseada em:
Aldred and Crawford, 1995	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defeito Molecular (quando conhecido)</li> <li>• Resultado Bioquímico (quando conhecido)</li> <li>• Modo de herança</li> <li>• Fenótipo</li> </ul>
Hart et al., 2002	Proposto um defeito molecular. Subclassificação das condições da AMELX
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequência de DNA genômico</li> <li>• Sequência de cDNA</li> <li>• Sequência de aminoácidos</li> <li>• As sequências de nucleótidos e aminoácidos</li> <li>• Mutações da AMELX descritas até o momento</li> </ul>
Aldred et al., 2003	<p>Classificação baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modo de herança</li> <li>• Fenótipo - clínicos e radiográficos</li> <li>• Defeito Molecular (quando conhecido)</li> <li>• Resultado Bioquímico (quando conhecido)</li> </ul>

**Fonte:** Crawford PJM; Aldred M; Bloch-Zupan A.; Review Open Access Amelogenesis imperfecta; Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:17 (Adaptado).

É objetivo desta monografia realizar uma revisão bibliográfica narrativa sobre a Amelogénese Imperfeita abordando aspetos pertinentes referentes à sua etiologia e às suas principais manifestações fenotípicas. Adicionalmente são apresentados dois casos clínicos de AI familiar da Unidade Curricular de Genética Orofacial da FMDUP.

O alargamento do conhecimento sobre a AI constitui uma área de grande interesse para o Médico Dentista hodierno. Quanto mais vasta for a informação obtida sobre os genes associados à etiologia da AI, e mais precisa for a correlação genótipo-fenótipo, melhor poderá ser a interceção médico-dentária.

## ● **Capítulo 2 – Material e Métodos**

---

## Material e Métodos

Na execução desta revisão bibliográfica foram efetuadas dez pesquisas em três bases de dados: na Pubmed (Arquivo digital de literatura biomédica e de ciências da vida do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos), na OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, coordenada pelo Instituto de Genética Médica McKusick-Nathans da Universidade de Medicina Johns Hopkins) e na AJHG (The American Journal of Human Genetics).

Na base de dados Pubmed procederam-se a três pesquisas distintas.

Todas as pesquisas efetuadas utilizaram termos MeSH e foram limitadas aos últimos dez anos, tendo sido excluídos os estudos não incidentes sobre a espécie humana e os idiomas que não fossem inglês, francês ou espanhol.

Nesta primeira pesquisa efetuada na Pubmed, relacionada com amelogénese imperfeita não sindrômica, utilizou-se a palavra-chave “amelogenesis imperfecta genes”. Reportaram-se 88 artigos, dos quais foram selecionados 42.

Na segunda pesquisa realizada na Pubmed, recorreu-se à palavra-chave “non-syndromic amelogenesis imperfecta”, tendo-se obtido 7 artigos, dos quais foram selecionados 2.

Na terceira pesquisa efetuada na Pubmed, optou-se por utilizar a palavra-chave “amelogenesis imperfecta”. Nesta pesquisa surgiram 242 artigos, dos quais foram utilizados 13.

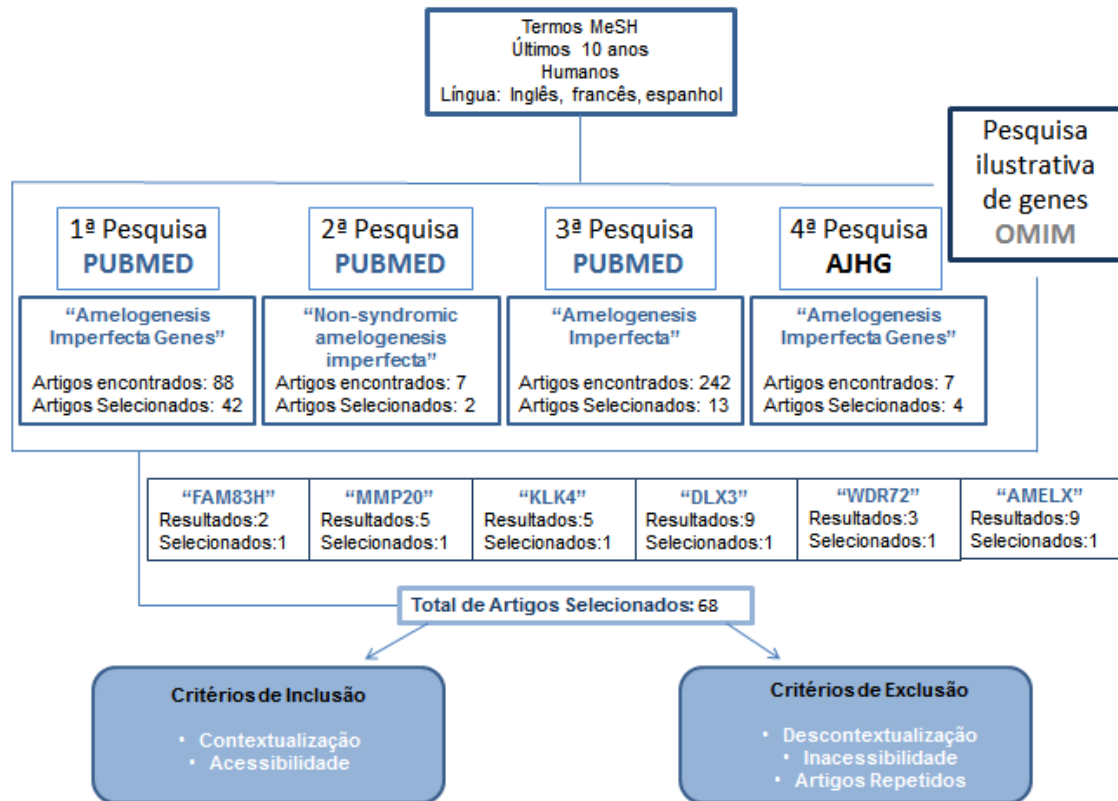
Para o estudo da literatura internacional através de base da AJHG recorreu-se à mesma palavra-chave da primeira pesquisa da Pubmed. Dos 7 artigos relacionados selecionaram-se 4.

Na pesquisa de imagens de genes recorreu-se à base de dados OMIM. Nesta base de dados foram realizadas seis pesquisas, conforme representado no esquema abaixo ilustrado. Obtiveram-se seis artigos.

No total de pesquisas realizadas foram selecionados 68 artigos que constituíram o resultado de uma seleção exaustiva e criteriosa, baseada no interesse científico do artigo para o tema e na sua acessibilidade. Foram excluídos todos os artigos descontextualizados, inacessíveis e ainda repetidos entre as várias pesquisas.

Os dados presentes nos artigos em causa foram analisados e correlacionados para a realização da presente revisão.

## Esquema 2 – Representação esquemática da metodologia utilizada



## **Capítulo 3 – Desenvolvimento**

---



## Desenvolvimento

A formação do esmalte dentário constitui um processo fisiológico complexo.<sup>6,8,13,16,23,25,28,31,32,37,38,40,46,50</sup> A sua compreensão completa requer um profundo conhecimento de todos os componentes moleculares críticos, sendo por este motivo fundamental determinar os genes envolvidos no desenvolvimento da AI síndrômica e não-síndrômica para obtermos estas informações.<sup>19, 41</sup>

O reconhecimento dos genes causadores das formas isoladas (não-síndrômicas) de AI possibilitará a identificação de componentes mais especializados na formação do esmalte dentário.<sup>8,14,15,16,19,21,22,23,24,25,26,36,37,41,46</sup>

A evidência científica atual sobre os mecanismos moleculares subjacentes suporta muitos dos mecanismos de desenvolvimento propostos por Witkop e os fenótipos associados. Contudo, a heterogeneidade genética confirmada é bem mais complexa do que muitos investigadores tinham inicialmente previsto.<sup>1,10,12,19,26,54</sup>

Segundo alguns investigadores a melhor abordagem para se correlacionar a compreensão molecular da AI e dos fenótipos associados ainda necessita de ser desenvolvida e deve ter em consideração o modo de herança e as características fenotípicas essenciais para a planificação da abordagem clínica de cada tipo de AI.<sup>1,10,12,19,26,54</sup>

Atualmente, novos genes candidatos à AI têm vindo a ser sugeridos. Torna-se fundamental a contínua investigação sobre estes genes no sentido de se averiguar qual o seu papel na formação normal e patológica do esmalte.<sup>41</sup>

### **Amelogénese Imperfeita associada ao cromossoma X**

Estudos moleculares e análises das mutações realizadas em pacientes com Amelogénese Imperfeita associada ao cromossoma X demonstraram uma forte correlação entre este modo de herança e o gene da Amelogenina (*AMELX*).<sup>17</sup>

Note-se, no entanto, que, embora as proteínas amelogeninas representem 90% da matriz do esmalte, apenas cerca de 5 a 10 % de todos os casos de AI foram associados a alterações presentes no cromossoma X (Xp22.3-p22.1).<sup>9,48,28,35</sup> Até ao momento, 16 mutações diferentes foram referenciadas no gene *AMELX* em pacientes com AI associada ao cromossoma X (Figura

1). Alguns autores chegaram mesmo a sugerir que se a AI estiver associada ao cromossoma X, provavelmente será encontrada uma mutação no gene *AMELX*, não sendo necessária a avaliação de outros genes.<sup>17,36,41,55</sup>

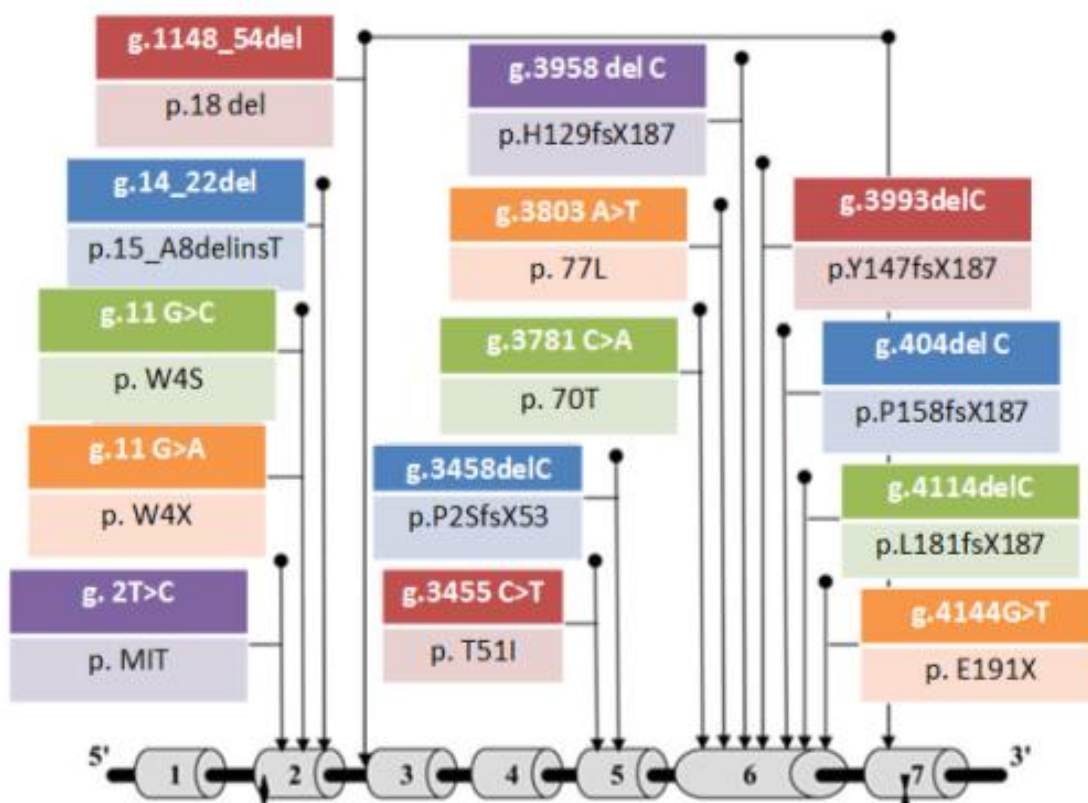
**Figura 1: Gene *AMELX* - mutações associadas a patologias.**



**Estrutura do gene *AMELX*:** as caixas numeradas indicam exões, os intrões são as linhas que ligam os exões. As regiões sombreadas são exões não-codificantes. Os números por baixo de cada exão mostram a gama de aminoácidos codificados por ele. Os números a negrito indicam mutações da *AMELX*. A mutação 5 é a supressão indicada por linhas tracejadas. Os números de genes começam a partir do primeiro nucleótido da sequência de referência G\_012040.1 *AMELX*. Os números de cDNA começam a partir do local de iniciação da tradução da sequência de referência *AMELX* NM\_182680.1.

**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011 ; 119 (Suppl 1): 311–323 (Adaptado).

**Figura 2: Gene Amelogenina Humano e algumas das mutações características na AI.**



**Legenda:** Os cilindros numerados representam os exões e a linha os intrões. A tradução da sequência sinal inicia-se no exão 2 (forma vista ♦ No diagrama), e o codão de paragem de tradução está no início do exão 7 (vista forma I No diagrama). As setas verticais indicam a localização das mutações, enquanto as caixas ramificadas incluem o DNA genómico (linha superior) e a proteína mutante (linha inferior).

**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011 ; 119 (Suppl 1): 311–323 (Adaptado).

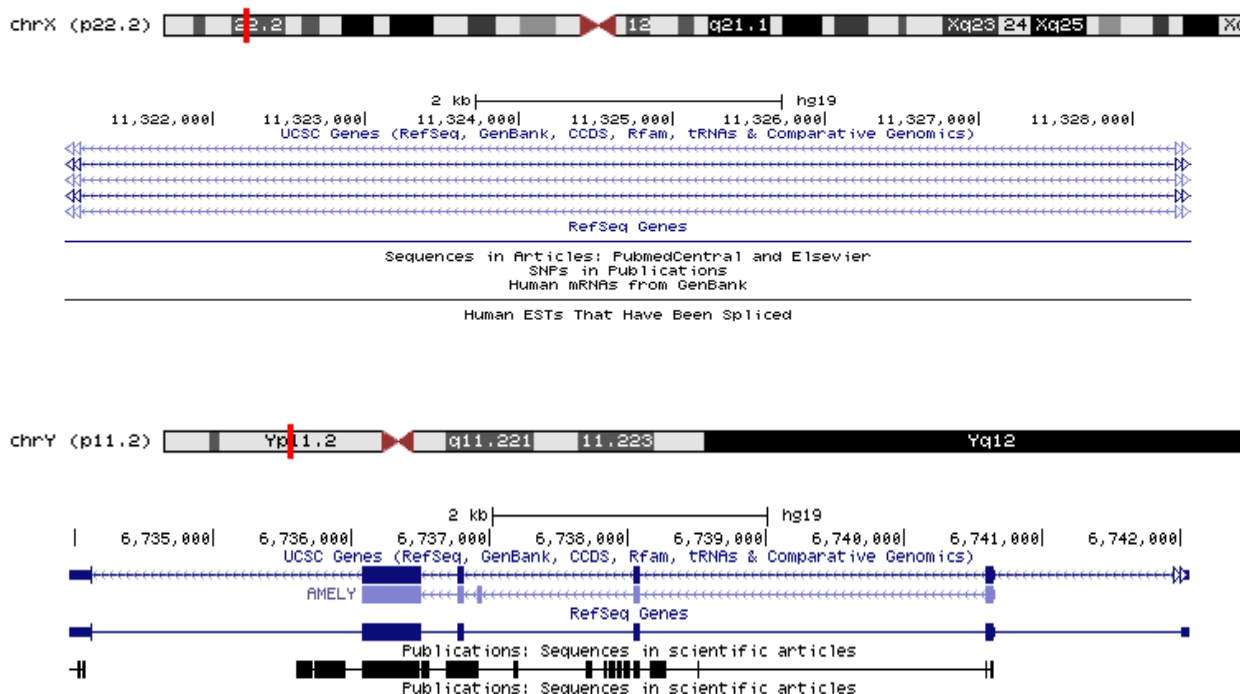
**Tabela III – Gene AMELX Mutado - características genéticas e fenóticas.**

	Forma de Herança	Localização do gene afetada	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
Amelogenina (AMELX) Xp22.1-p22.3	Associada ao cromossoma X	Exão 2/ Péptido de Sinal	c.2T>C; p.M1T	Hipoplásico
		Exão 2/ Péptido de Sinal	c.11G>C; p.W4S	Hipoplásico
		Exão 2/ Péptido de Sinal	c.11G>A; p.W4X	Hipoplásico suave
		Exão 2/ Péptido de Sinal	c.14_22del; p.I5_A8delinsT	Hipoplásico suave
		Exão 3-7 / toda a proteína	c.55_54del; p.18del	Hipomineralizado/ Hipomaturado
		Exão 5/ Terminal	c.152C>T; p.T51I	Hipomaturado
		Exão 5/ Terminal	c.152C>G; p.P52R	Hipoplásico suave
		Exão 5/ Terminal	c.155delC; p.P52fsX53	Hipomaturado
		Exão 5/ Terminal	c.208C>A; p.P70T	Hipomaturado
		Exão 6/ terminal	c.230A>T; p.H77L	Hipoplásico/ Hipomineralizado
		Exão 6/ terminal	c.385delC; p.H129fsX187	Hipoplásico suave
		Exão 6/ terminal	c.420delC; p.Y141fsx187	Hipoplásico suave
		Exão 6/ terminal	c.473delC; p.P158fsX187	Hipoplásico suave
		Exão 6/ terminal	c. 518delC; p.P173LfsX16	Hipoplásico suave
		Exão 6/ terminal	c.541delC; p.L181fsX187	Hipoplásico suave
		Exão 6/ terminal	c.571G?T; p.E191X	Hipoplásico suave

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; Biochem Genet (2011) 49:104–121 (Adaptado).

O gene da amelogenina no cromossoma Y (Yp11.2, *AMELY*) é expresso em níveis baixos e, por este motivo, não parece ser relevante para a formação normal do esmalte dentário nem, consequentemente, contribuir para a etiologia da AI.<sup>22,26,27,56</sup>

**Figura 3 - Ideogramas dos cromossomos X e Y e respectivas localizações dos genes *AMELX* e *AMELY*.**



**Fonte:** <http://omim.org/geneMap/X/59?start=-3&limit=10&highlight=59> (Retirado sem autorização do autor)

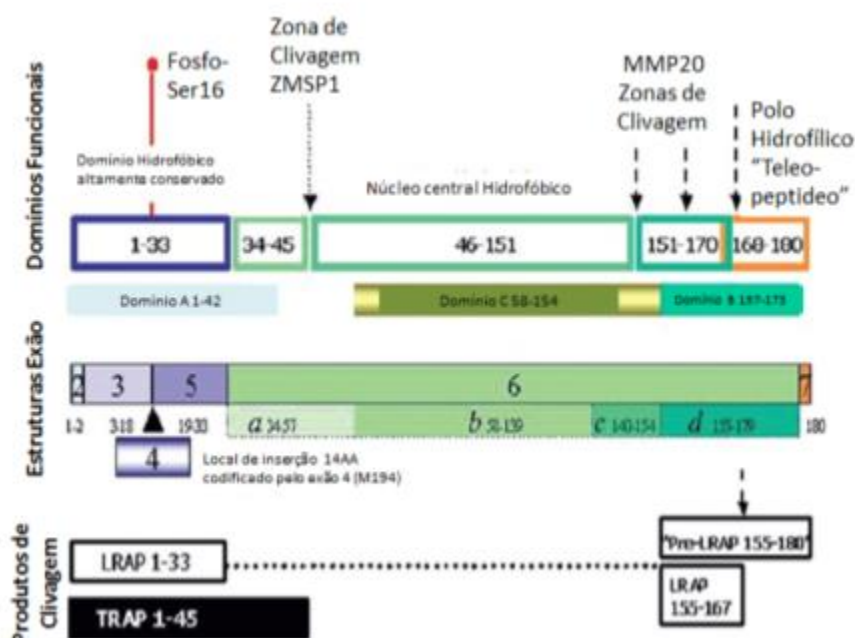
Os fenótipos observados de AI associadas ao cromossoma X variam consideravelmente, em termos de gravidade, bem como nas suas características principais. Estes erros resultam essencialmente em dois fenótipos diferentes que, por vezes, se sobrepõem e incluem uma deficiência na quantidade de esmalte (hipoplasia) e/ou defeitos na mineralização do esmalte (hipomaturação).<sup>17,19,22,26,27,36,43,56</sup>

Existe, ainda, uma grande variação entre géneros, uma vez que os homens expressam apenas um alelo mutante, enquanto que as mulheres apresentam um padrão de mosaico de expressão, conhecido por Lionização. De uma forma geral, o fenótipo dos homens afetados consiste no desenvolvimento de esmalte hipomaturado e amarelado, com textura áspera, que varia desde uma espessura normal a extremamente fina a hipoplásia local. O fenótipo dentário em mulheres apresenta-se com bandas verticais de esmalte hipoplásico dispostas linearmente, com mudança de cor como resultado de bandas alternadas de ameloblastos secretores normais e de amelogenina defeituosa, dependendo do cromossoma X que foi inativado pelas células individuais e que mais tarde deu origem aos ameloblastos. A gravidade do fenótipo do esmalte em mulheres pode ser influenciada pela inativação enviesada do cromossoma X, em que um

número desproporcionado de células inativa o cromossoma X que transporta o alelo mutante ou, alternativamente, o alelo normal.<sup>17,19,22,26,36,41,56</sup>

Diferentes padrões fenotípicos parecem estar relacionados com mutações que afetam três regiões diferentes da proteína amelogenina: mutações na região codificadora do péptido de sinal; mutações na região codificadora N-Terminal ou ainda mutações na região de codificação do C-Terminal.<sup>17,36,43,56</sup>

**Figura 4: Esquema ilustrativo da estrutura do gene amelogenina.**



**Fonte:** Bansal AK, Shetty DC, Bindal R, Pathak A. Amelogenin: A novel protein with diverse applications in genetic and molecular profiling. J Oral Maxillofac Pathol 2012;16:395-9 (Adaptado).

A ocorrência de mutações na região codificadora do péptido de sinal geralmente condiciona a ausência de secreção da proteína amelogenina o que se traduz numa espessura alterada de esmalte. Deste modo, o fenótipo associado é descrito como sendo predominantemente um defeito de hipomineralização/hipomaturação do esmalte. O esmalte tem uma coloração branca opaca malhada e estudos microrradiográficos demonstram a sua hipomineralização. Também pode ser detetada uma hipoplasia variável.<sup>17,19,27,36,41</sup>

No que diz respeito às mutações na região codificadora N-Terminal, o fenótipo resultante desta alteração é descrito como hipomineralização/hipomaturação, com graus

variáveis de hipoplasia, descoloração amarelo- acastanhada e esmalte poroso, causado pela retenção da proteína amelogenina.<sup>38,9,16</sup> O terminal amina (N-terminal) da proteína amelogenina contém uma região de tirosina rica em péptido de amelogenina (*TRAP*), que constitui um importante local de ligação aos hidratos de carbono e às citoqueratinas, além de alguns importantes locais de processamento proteolítico. Supõe-se que alterações na capacidade de ligação das proteínas amelogenina mutadas podem afetar as interações proteína-proteína e/ou o seu processamento proteolítico, contribuindo assim, para a expressão do fenótipo descrito.<sup>17,36,41</sup>

Relativamente às mutações na região de codificação do C-Terminal, todas as que foram avaliadas estão associadas a uma redução generalizada da espessura do esmalte e a um fenótipo hipoplásico suave.<sup>9,38</sup> O domínio do terminal carboxilo da proteína é importante no processo de automontagem, de modo a formar as nanoesferas e os sais minerais com que interagem. Assim é possível que as alterações em qualquer um destes processos afetem o desenvolvimento normal do esmalte e cessem abruptamente a sua formação, o que explica o fenótipo hipoplásico encontrado em todas as mutações nesta região do gene.<sup>17,27,36,41</sup>

Segundo a evidência científica atual, certas regiões do gene amelogenina são fundamentais para o controlo da espessura do esmalte, enquanto outras regiões desempenham um papel importante na mineralização do esmalte. A amelogenina disfuncional ou uma percentagem menor que o normal da mesma podem originar uma desorganização dos prismas de esmalte, aumentando assim a suscetibilidade do indivíduo à cárie dentária.<sup>55</sup>

## **Padrões Autossómicos de Herança**

Teoricamente, os genes potencialmente candidatos para a AI com padrões de herança autossómica incluem a tuftelina (*TUFT*, 1q21-q23), a ameloblastina (*AMBN*, 4q13.3), a enamelina (*ENAM*, 4T11-q21), a enamelinina (*MMP-20*, 11q22.3-q23), a calicreína 4 (*KLK4*, 19q13.3-q13.4), a amelotina (*AMTN*, 4q13.3), a *distal less 3 homeobox* (*DLX3*, 17q21.3-Q22), os genes da família com sequência de similaridade 83, o membro H (*FAM83H*; 8q24.3) e o gene que codifica a beta hélice *WDR72*. Destes, os genes *ENAM*, *MMP20*, *KLK4*, *DLX3*, *FAM83H* e *WDR72* são os considerados potencialmente causadores de doença, uma vez que mutações nas suas regiões codificantes têm sido responsáveis por diversos fenótipos clínicos da AI.

1,10,11,14,20,26,29,35,36,42,43,44,47

## AI autossômica dominante

A AI autossômica dominante afeta geralmente um ou mais indivíduos em cada geração de uma família. Pode haver consistência nas manifestações clínicas em todos os indivíduos afetados ou pode haver expressão variável, resultando em diferenças substanciais ou subtis, entre diferentes indivíduos afetados na mesma família. Um padrão autossômico dominante de herança é facilmente reconhecido pela análise do heredograma. Nestes casos, os homens e as mulheres são igualmente afetados e são suscetíveis de terem na descendência um número igual de crianças afetadas e não afetadas. Os genes candidatos para as formas autossômicas dominantes de AI (ADAI) são, na maioria dos casos, o *FAM83H* (família com similaridade de sequência, membro H; 8q24.3) ou a *ENAM* (enamelina; 4q13.3), permanecendo os restantes casos de etiologia desconhecida.<sup>1,14,26,35,36,42,51</sup>

### Mutações no gene da *ENAM*: Genótipo e fenótipo

O primeiro defeito molecular associado a um tipo autossômico de AI foi identificado como sendo uma mutação no gene que codifica a enamelina (*ENAM*), localizado no cromossoma 4 (locus 4) (Figura 5). A Enamelina é considerada uma proteína específica do esmalte, secretada por ameloblastos e encontrada na face secretora da célula. É uma proteína glicosilada, presente em quantidades relativamente baixas na matriz do esmalte (1-5%) e, embora o seu papel específico na amelogénese ainda permaneça desconhecido, acredita-se que esteja envolvida na regulação do crescimento e alongamento dos cristais.<sup>3,14,19,21,36,42,51,54,59</sup>

O gene enamelina (*ENAM*, 4q13.3) tem 10 exões, oito dos quais são de codificação. Até ao momento, 11 diferentes mutações no gene da *ENAM*, causadoras de doenças, foram relatadas (Figuras 4/5 e Tabela IV). As mutações localizadas nos intrões 6, 8, e 9 afetam o processamento dos mRNA's da *ENAM* que se degradam, o que origina uma redução da quantidade de proteína ou provoca alterações nos seus produtos de processamento proteolítico. As mutações dentro dos exões 5 e 10 resultam numa proteína truncada, causando haploinsuficiência da *ENAM* ou dos seus produtos processados. As mutações no exão 9 parecem resultar em proteínas *ENAM* incapazes de interagir com a amelogenina. Assim, a *ENAM* é um gene específico do dente e o fenótipo causado por mutações neste gene está limitado ao esmalte dentário. Independentemente da área do gene afetada pela mutação, o resultado global é uma redução significativa na quantidade da *ENAM* tipo selvagem disponível durante o processo de amelogénese o que se traduz em duas formas clinicamente distintas de esmalte hipoplásico. Defeitos no gene *ENAM*



evidenciam um efeito de dose, isto é, quando um alelo é defeituoso o fenótipo pode variar de não-penetrante, correspondente a pequenas covas bem circunscritas ou sulcos horizontais, para ranhuras horizontais acentuadas com esmalte geralmente muito fino ou, nos casos mais graves, para praticamente nenhum esmalte. Quando ambos os alelos da *ENAM* estão com defeito, há uma hipoplasia extrema do esmalte ou mesmo ausência deste (Tabela IV).<sup>9,11,14,17,19,26,36,41,42,51,54,59</sup>

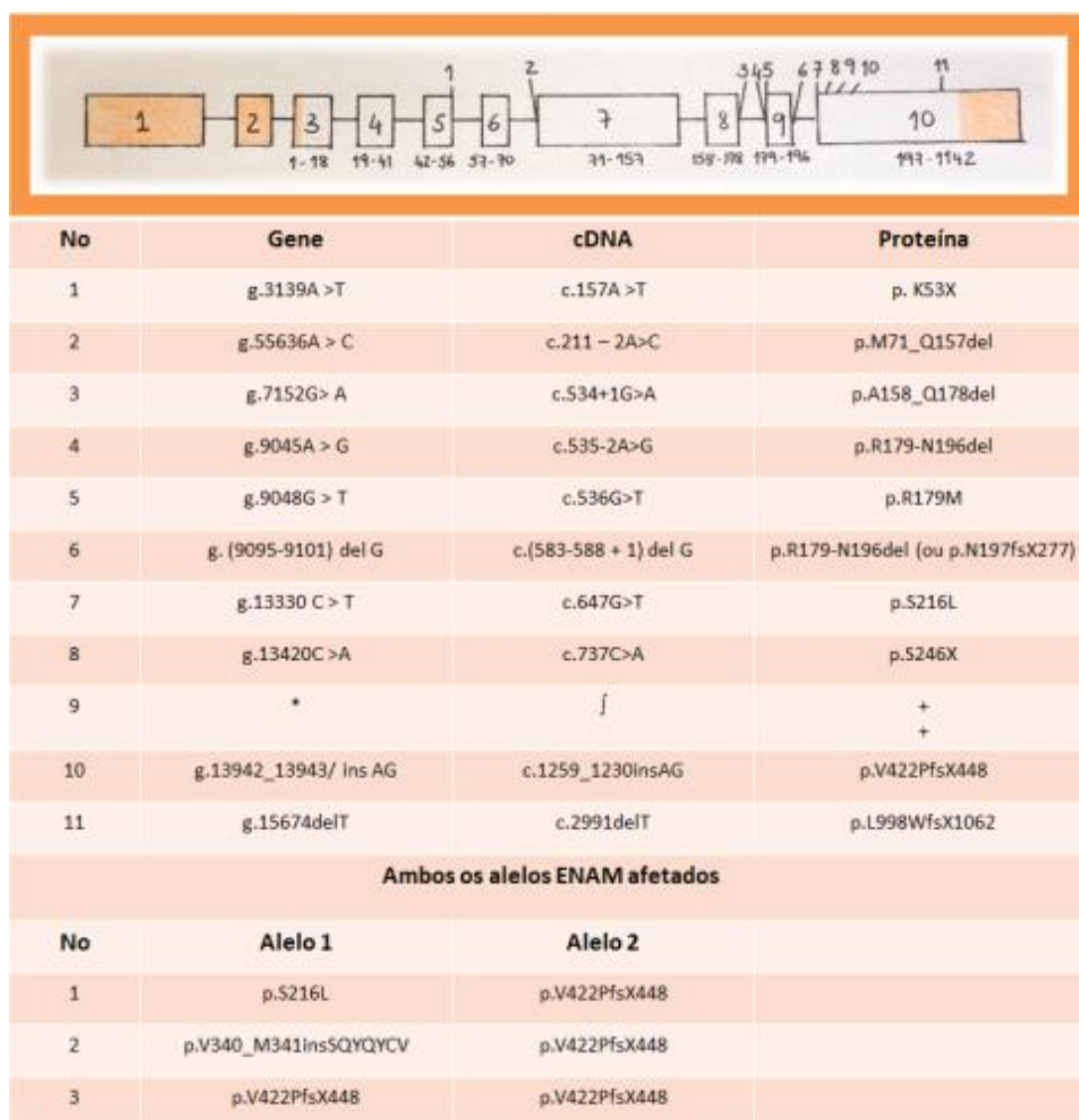
Mutações no gene da enamelinina são predominantemente autossômicas dominantes no seu padrão de herança. No entanto, certas mutações também podem ser visualizadas em padrões autossômicos recessivos de herança.<sup>1,11,14,54</sup>

**Figura 5 – Localização do gene Enamelina.**



**Fonte:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/606585> (Retirado sem autorização do autor)

**Figura 6 – Esquema ilustrativo de mutações no gene da Enamelina (ENAM) causadoras de doença.**



\*g.13703\_13704insAGTCAGTACCAGTACTGTGTC;

]c.1020\_1021insAGTCAGTACCAGTACTGTGTC;

‡ p.V340\_M341insSQYQYCV

**Legenda:** Estrutura do gene da ENAM: caixas numeradas indicam exões; intrões são linhas que ligam os exões. Os números por baixo de cada exão mostram a gama de aminoácidos codificados por ele. Regiões exão sombreadas são não-codificantes. Números a negrito indicam mutações na ENAM. Os números de genes começam a partir do primeiro nucleótido da sequência de referência NG\_013024.1 ENAM. Os números de cDNA começam a partir do local de iniciação da tradução da sequência de referência ENAM NM\_031889.2

**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011 ; 119(Suppl 1): 311–323 (Adaptado).

**Tabela IV – Gene da *ENAM* mutado - características genéticas e fenotípicas.**

Gene	Forma de Herança	Localização do gene afetada	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
Enamelina ENAM 4q11-q21	Autossômico Dominante	Exão 5	c.157A - T; p.K53X	Hipoplástico Local
		Intrão 6	c.211-2A - C; p.M71_Q157del	Hipoplástico generalizado
		Intrão 8	c.534 - 1G?A; p.A158_Q178del	Hipoplástico suave
		Intrão 8	c.535 - 2A>G; p.R179 - N196del	Hipoplástico suave
		Intrão 8	c.536G>T; p.R179 M	Hipoplástico suave
		Exão 9	c.817G - T; p.R179M	Hipoplástico generalizado
		Intrão 9	c.588 - 1delG; p.N197fsX277	Hipoplástico suave
	Autossômico Dominante e Recessivo	Exão 10	c.1258_1259insAG; p.P422fsX448	<b>Heterozigóticos:</b> Esmalte com defeitos hipoplásicos localizados <b>Homozigóticos:</b> Hipoplástico generalizado
		Exão 10	c. 647G>T; p.S216L	<b>Heterozigóticos:</b> Esmalte com defeitos hipoplásicos localizados <b>Homozigóticos:</b> Hipoplástico generalizado
		Exão 10	c.737C>A; p.S246X	<b>Heterozigóticos:</b> Esmalte com defeitos hipoplásicos localizados <b>Homozigóticos:</b> Hipoplástico generalizado
		Exão 10	c.1020_1021insAGTCA GTACCAGTA CTGTGTC; p.V340_M341insSSQYQYCV	<b>Heterozigóticos:</b> Esmalte com defeitos hipoplásicos localizados <b>Homozigóticos:</b> Hipoplástico generalizado

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; Biochem Genet (2011) 49:104–121 (Adaptado – sem autorização do autor).

### Mutações no *FAM83H* - Genótipo e fenótipo

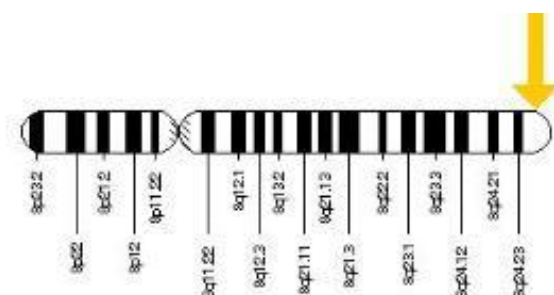
Além do gene da *ENAM*, o *FAM83H* foi recentemente identificado, em 2008, como fator etiológico dos defeitos de esmalte herdados sendo responsável pela maior parte dos casos de ADAI.<sup>30,35,41,42</sup>

A função do gene e proteína *FAM83H* (1179 aminoácidos) durante a formação do esmalte permanece, contudo, desconhecida. O gene é expresso em muitos tecidos, no entanto, todas as mutações relatadas até à data apenas se traduzem em defeitos de esmalte, o que sugere que este gene é essencial para a formação do esmalte, não sendo tão crítico noutros tecidos.<sup>30, 35, 41, 42, 49</sup>

A proteína codificada pelo *FAM83H* parece estar associada com o aparelho de Golgi, ou na rede trans-Golgi, e está mais fortemente expressa nos pré-ameloblastos. Nos últimos anos, 18 diferentes mutações no *FAM83H* causadoras de doenças foram relatadas (Figura 8 e Tabela V). Todos os defeitos resultantes têm origem em mutações do tipo *missense* ou *frameshift* localizadas dentro de uma região discreta do último exão que excisiona a proteína alvo. A região N-terminal é, assim, a única parte das proteínas mutantes que é traduzida. Este domínio partilha uma homologia com a superfamília da fosfolípase D (fator essencial de tráfico de vesículas de membrana) e forma dímeros ou interage com uma outra proteína nuclear para provocar efeitos negativos dominantes nos ameloblastos ou nos seus progenitores.<sup>30, 35, 41, 42, 49</sup>

A ocorrência de defeitos no *FAM83H* causa uma forma de AI do tipo autossómica dominante hipocalcificada (ADHCAI). Nesta forma a camada de esmalte tem uma espessura normal em dentes recém-erupcionados mas é rapidamente perdida por atrito após a erupção, adquirindo os dentes uma coloração acastanhada. O esmalte que não se perde por atrito em alguns casos pode persistir indefinidamente, como ilhas de esmalte normal.<sup>24, 35, 41, 42</sup>

**Figura 7 – Esquema ilustrativo da localização do gene *FAM83H*.**



**Fonte:** <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FAM83H> (Retirado sem autorização do autor)

**Figura 8 – Esquema ilustrativo da família com sequência de similaridade 83, membro H (*FAM83H*) e respectivas mutações causadoras de doenças.**



**Legenda:** Estrutura genética do *FAM83H*: caixas numeradas indicam exões, os intrões são as linhas que ligam os exões. Os números acima de cada intrão (linha) indicam o comprimento do intrão em pares de bases (pb). Os números por baixo de cada exão mostram o comprimento do exão em pb, e abaixo da gama de aminoácidos por ele codificada. Regiões exão sombreadas são não-codificantes. As 17 mutações do *FAM83H*, missense ou frameshift estão localizados entre os locais 1 e 17 marcados a negrito. Os números de genes começam a partir do primeiro nucleótido da sequência de referência NG\_016652.1 *FAM83H*. Os números de cDNA começam a partir do local de iniciação da tradução da sequência de referência *FAM83H* NM\_198488.3.

**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323 (Adaptado).

**Tabela V – Gene *FAM83H* mutado: características genéticas e fenotípicas**

Gene	Forma de Herança	Localização do gene afetado	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
Família com sequência de similaridade 83, membro H <i>FAM83H</i> 8q24.3	Autossômica Dominante	Exão5	c.860C - A; p.S287X	Hipocalcificado generalizado
		Exão5	c.891T - A; p.Y297X	Hipocalcificado generalizado
		Exão5	c.923_924delTC; p.L308fsX323	Hipocalcificado generalizado
		Exão5	c.973C-T; R325X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1192C-T; Q398X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1243G - T; p.E415X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c. 1289 C - A; p.S430X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1330C - T; p.Q444X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1354C - T; p.Q452X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1366C - T; p.Q456X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1374C - A; p.Y458X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1379G - A; p.W/Q460X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1380G - A; p.W460X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1408C - T; p.Q470X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.1872_1873delCC; p.L625fsX703	Hipocalcificado localizado
		Exão 5	c.1993 C – T; p.Q665X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.2029C - T; p.Q677X	Hipocalcificado generalizado
		Exão 5	c.2080G - T; p.E694X	Hipocalcificado localizado

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; *Biochem Genet* (2011) 49:104–121 (Adaptado).

### AI autossômica dominante hipocalcificada

A AI do tipo autossômica dominante hipocalcificada é considerada a mais prevalente na América do Norte. A etiologia molecular para este tipo de AI permanece desconhecida, no entanto, estudos de *linkage* em duas grandes famílias excluíram todos os genes candidatos conhecidos como causadores de doença (tuftelina, enamelina, ameloblastina, calicreína 4 e enamelisina). Esta evidência parece indicar que existem genes adicionais mas que ainda não foram descobertos associados com a AI autossômica dominante.<sup>19</sup>

## AI autossômica dominante hipoplásica-hipomaturada

Um gene distinto, o *DLX3*, tem sido associado a casos de AI autossômica dominante hipoplásica-hipomaturada associada a taurodontismo (ADHHAI).<sup>19, 36, 41, 47, 56</sup>

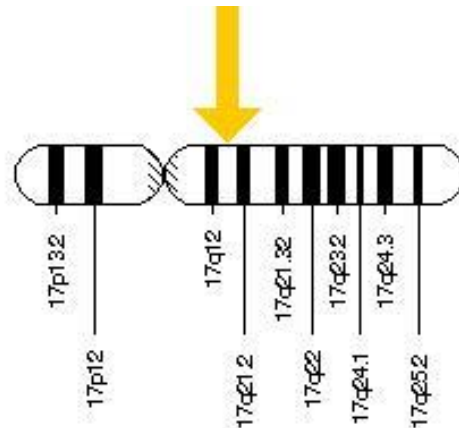
O gene *DLX3* humano é um membro da família de genes *homeobox* expresso durante o desenvolvimento do condrocrânio, do dermatocrânio, dos órgãos sensoriais, do cérebro, dos membros e apêndices, e nos processos de osteogênese e hematopoiese. Localiza-se no cromossoma 17q21.3-q22 e é composto por 3 exões com o homeodomínio contido nos exões 2 e 3. Os exões 1 e 2 estão separados por um intrão de 1,1 kb e os exões 2 e 3 são separadas por um intrão de 1,6 kb. O codão de iniciação está localizado no exão 1, enquanto o codão de paragem é no exão 3. A proteína humana codificada *DLX3* é uma proteína de 31.738 Da, composta por 287 a.a. com um homeodomínio de 60 a.a. (129-188 a.a.).<sup>17</sup>

Tal como acontece com todas as proteínas *DLX*, partilha sítios de ligação de DNA semelhantes e pensa-se que atue como um fator de transcrição de homeodomínio, com as regiões N-terminal e C-terminal a atuarem como ativadores transcripcionais. Portanto, a presença destas proteínas é considerada crítica para a formação de dentes, cérebro, cabelo, e para o desenvolvimento neuronal craniofacial.<sup>17</sup>

Esta forma de AI constitui uma entidade clínica distinta decorrente de uma variação da síndrome trico-dento-óssea (TDO). A causa genética da síndrome TDO foi associada ao gene *DLX3*, localizado no cromossoma 17q21. Esta condição apresenta uma transmissão autossômica dominante que afeta geralmente tecidos como os cabelos, dentes e ossos. As principais características clínicas da síndrome TDO, na generalidade dos casos, incluem cabelos crespos ou encaracolados na infância, hipoplasia do esmalte, taurodontismo e aumento da espessura e densidade dos ossos cranianos. A característica mais penetrante em algumas famílias pode ser o fenótipo dentário.<sup>19, 36, 41, 47, 56</sup>

A etiologia molecular da síndrome TDO envolve uma deleção de quatro pares de bases no gene *distal less 3 homeobox (DLX3, 17q21.3-Q22)*. Recentemente, uma nova mutação no *DLX3*, a envolver uma deleção de dois pares de base na região de *homeobox* do gene, foi avaliada como estando relacionada com ADHHAI associada a taurodontismo.<sup>19,36,47</sup>

**Figura 9 – Esquema ilustrativo da localização do gene *DLX3*.**



**Fonte:** <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/DLX3> (Retirado sem autorização do autor).

**Tabela VI – Gene *DLX3* mutado: características genéticas e fenotípicas.**

Gene	Forma de Herança	Localização do gene afetada	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
<b>DLX3</b> <b>17q21.3-q22</b>	Autossômica Dominante	Exão 3	c.560_562delTC; p.Y188Q	Hipoplásico – Hipomaturado com taurodontismo

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; Biochem Genet (2011) 49:104–121; Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323. (Adaptado).

## **AI autossômica recessiva**

Quando uma condição patológica é herdada por um padrão autossômico recessivo o indivíduo afetado deve ter dois alelos anormais do gene para manifestar o fenótipo Neste tipo de herança dois quadros clínicos tornam-se possíveis, ou ambos os pais do probando (indivíduo em estudo) são portadores da doença, mas fenotipicamente normais, existindo uma probabilidade de transmissão à descendência de 25%, ou um dos pais apresenta o fenótipo patológico e o outro progenitor é portador. Neste último caso, metade dos descendentes são suscetíveis de serem afetados. Um outro fator importante a considerar neste tipo de herança é a existência de



consanguinidade (endogamia) uma vez que, indivíduos geneticamente próximos são mais propensos a compartilhar o mesmo alelo mutante. A diversidade de fenótipos clínicos do esmalte observados nos casos autossômicos recessivos de AI (ARAI) é notável e pode ser indicativa de um grande número de genes candidatos potenciais. Contudo, apenas dez mutações (nos genes da *KLK4*, *MMP20* e *WDR72*) foram relatadas, até ao momento, como causadoras de ARAI.<sup>41,56</sup>

Duas formas bem caracterizadas de AI estão associadas com as principais proteases responsáveis pelo processamento da matriz extracelular do esmalte durante o seu desenvolvimento. A *MMP20* e a *KLK4* são proteases que clivam a amelogenina, a ameloblastina e a enamelinina durante o desenvolvimento dos dentes. A enamelinina, uma metaloproteínase de matriz (codificada pelo gene *MMP20*), cliva proteínas do esmalte durante a fase secretora, ficando os produtos de clivagem acumulados na matriz, e processa a amelogenina de uma forma altamente controlada. A calicreína 4, conhecida como uma protease de serina da matriz do esmalte (*EMSP1*), é secretada em maior quantidade durante a fase de maturação e degrada a matriz orgânica acumulada para facilitar o crescimento final dos cristais de hidroxiapatite. Com base nas funções conhecidas da formação de esmalte não é de estranhar que defeitos na *MMP20* e na *KLK4* causem AI que aparece na forma hipomaturada, pigmentada e com esmalte não mineralizado em toda a sua extensão.<sup>19,41</sup>

Relativamente ao gene *WDR72*, no passado não existia qualquer suspeita da sua ligação à formação do esmalte, contudo, atualmente, através de análises genéticas específicas, passou a ser reconhecido o seu papel etiológico na AI. Este gene é expresso por ameloblastos da fase de maturação e defeitos em ambos os alelos causam AI hipomaturada com os dentes em erupção a apresentarem uma cor branco-acastanhado, uma textura áspera e radiopacidade reduzida quando comparado com dentes normais.<sup>41,56</sup>

O gene *WDR72* é composto por 19 exões codificantes, com cerca de 250 kb e codifica uma proteína de 1102 aminoácidos sobre a qual o conhecimento é escasso.<sup>31</sup>

Mudanças pós-eruptivas podem ser observadas com o esmalte a variar entre uma cor laranja e acastanhada profunda e a sofrer desgaste acelerado, principalmente nas superfícies de contacto. As cinco mutações descritas em *WDR72* causadoras de doença são do tipo *nonsense*. Pensa-se que o domínio C-terminal excluído possa desempenhar uma função essencial nos ameloblastos, embora atualmente não existam dados que demonstrem que os transcritos defeituosos sejam traduzidos em proteínas.<sup>33,41</sup>

A proteína WD contendo a repetição 72 (*WDR72*) foi recentemente associada à AI através do mapeamento por *microarray* pela identificação de um polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP). A análise da proteína *WDR72* identificou sete repetições WD, todas sobre o lado N-terminal da proteína. A repetição WD forma pregas simétricas que se combinam numa estrutura em hélice  $\beta$  circular que não possui atividade catalítica mas que serve como uma plataforma sobre a qual os complexos de proteínas se organizam.<sup>33</sup>

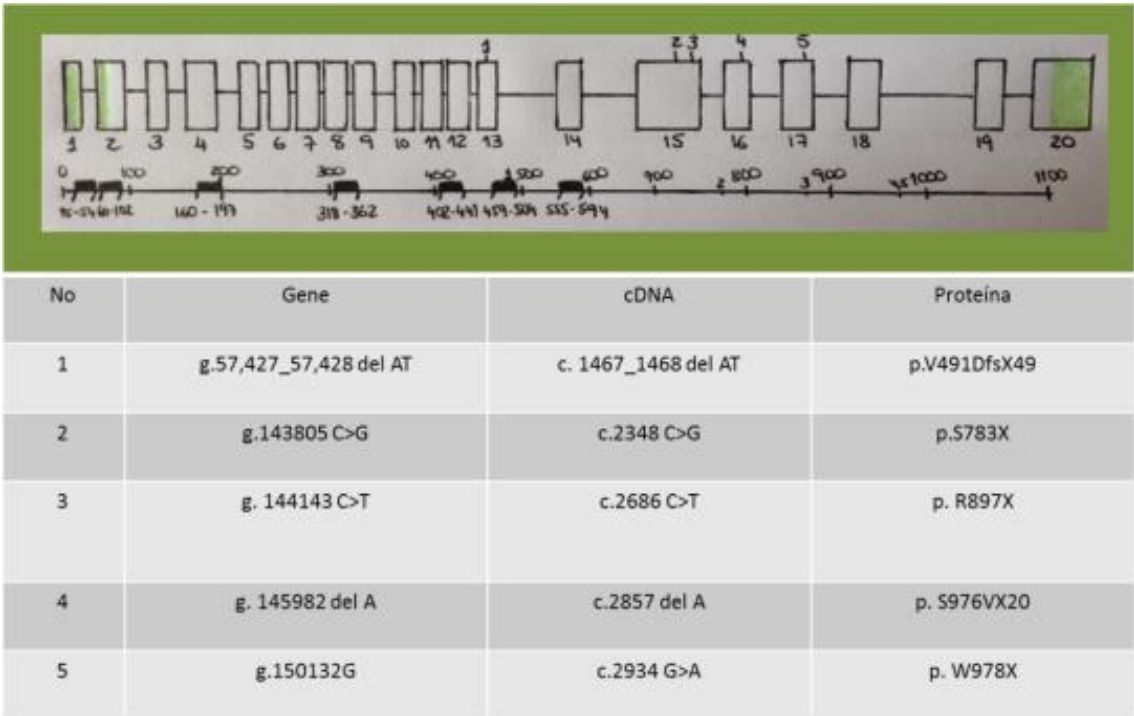
Um aspeto importante de proteínas de repetição WD é que a estrutura da hélice  $\beta$  que medeia as interações proteína-proteína é combinada com um domínio variável que transmite novas funções aos membros individuais da família. Entre as 106 proteínas humanas que se prevê terem 7 repetições WD, 104 contêm, pelo menos, um domínio não-WD adicional significativo. É ainda de referir que a *WDR72* não tem domínios de homologia reconhecíveis na sua região C-terminal.<sup>4, 33</sup>

A razão pela qual mutações em ambos os alelos *WDR72* causam defeitos de esmalte isolados permanece intrigante. Esta proteína é expressa em vários tecidos existindo um maior número de transcritos por milhão em tecidos saudáveis, tais como a bexiga (165), o rim (145) e a boca (74).<sup>33</sup>

Os genes que são específicos para a formação do esmalte, como a amelogenina, a enamelinina e a ameloblastina, tendem a degenerar quando o desenvolvimento dos dentes é descartado durante a evolução. Mesmo quando ambos os alelos *WDR72* estão com defeito, o único fenótipo observado é no esmalte, sugerindo que a expressão *WDR72* só é fundamental para a formação do esmalte dentário. Contudo permanece a possibilidade de a proteína *WDR72* ser importante para outros processos para além da formação do esmalte e, nesse caso, as mutações no *WDR72* relatadas podem causar um fenótipo não-dentário subtil que até agora tem escapado à deteção.<sup>33</sup>

A identificação recente de mutações no *WDR72* como causa de AI autossómica recessiva hipomaturada poderá proporcionar o desenvolvimento de esclarecimentos adicionais sobre a amelogénese e a biomineralização. Por outro lado, a localização do *WDR72* em diferentes tecidos pode, também, estimular a investigação em outros campos.<sup>31,33</sup>

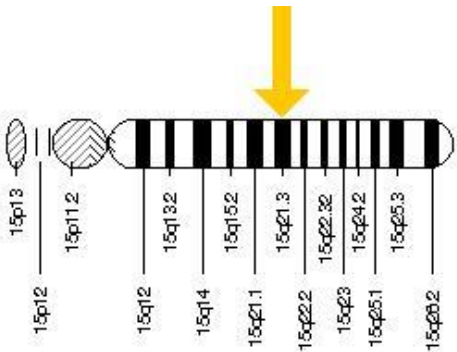
**Figura 10 – Esquema ilustrativo das mutações causadoras de AI autossômica recessiva (ARAI) relacionadas com o *WDR72*.**



**Legenda:** Os exões correspondem às caixas numeradas; os intrões são as linhas que ligam os exões. O número por baixo do intrão indica a sua duração (em pares de bases). Os números por baixo de cada exão mostram a gama de aminoácidos codificados por ele. As regiões de exões sombreadas são não-codificantes. Abaixo do diagrama do gene *WDR72* descreve-se a proteína *WDR72* (1104 aminoácidos). Locais de mutação são numerados a negrito. Os números de genes começam a partir do primeiro nucleotídeo de seqüências genômicas de referência (*WDR72*, NG\_017034.1). Os números de cDNA começam a partir do local de iniciação da tradução (*WDR72*, NM\_182758.2).

**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323 (Adaptado).

**Figura 11 – Esquema ilustrativo sobre a localização do gene *WDR72*.**



**Fonte:** <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/WDR72> (Retirado sem autorização do autor)

**Tabela VII – Gene *WDR72* mutado: características genéticas e fenotípicas.**

Gene	Forma de Herança	Localização do gene afetado	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
<b>WDR72 15q21.3</b>	Autossômica Recessiva	Exão 13	c.1467_1468delAT;p.V491DfsX497	Hipomaturado
		Exão 15	c.2348C - G; p.S783X	Hipomaturado
		Exão15	c.2686C – T ; p.R897X	Hipomaturado
		Exão16	c.2857delA;p.S953VfsX20	Hipomaturado
		Exão 17	c.2934G-A; p.W978X	Hipomaturado

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; *Biochem Genet* (2011) 49:104–121; Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(Suppl 1): 311–323. (Adaptado).

Em suma, as mutações no *WDR72* são uma importante causa de ARAI hipomaturada com repercussão sobre os estágios finais de maturação do esmalte.<sup>31,33</sup>

### **Mutações na Enamelisina (*MMP-20*): Genótipo e Fenótipo**

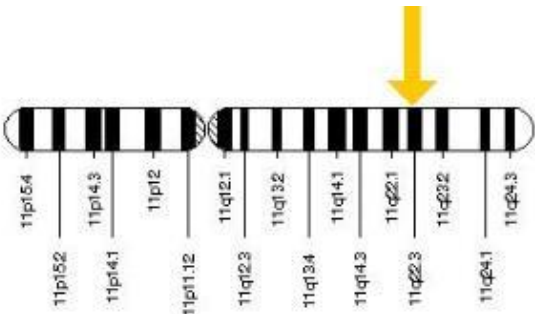
A Enamelisina é uma metaloproteinase (MMP) da matriz que nos seres humanos é expressa a partir de um gene (*MMP-20*) localizado no cromossoma 11 (11q22.3-q23). O gene codificante é composto por dez exões e nove intrões com diferentes tamanhos, variando respetivamente de 104 a 310 pb e de 806 pb a 14.296. O codão de iniciação (ATG) está localizado no exão 1, enquanto o codão de paragem está localizada no exão 10.<sup>17,64,65,66</sup>

Até à data, o *MMP-20* é considerado um gene específico de tecidos dentários não tendo sido demonstrado a sua expressão em nenhum outro tecido fisiologicamente normal, para além dos ameloblastos, pré-ameloblastos e odontoblastos.<sup>17, 20,65,66</sup>

Este gene codifica uma protease dependente de cálcio, com 483 aminoácidos, membro da família das metaloproteinases da matriz. Esta família de proteínas é caracterizada por uma estrutura de domínio comum, sendo o *MMP-20* dividido nos seguintes domínios: peptídeo sinal (1-22), pro-peptídeo (23-107), domínio catalítico (108-271), ligador (272-295) e hemopexina (296-483). O *MMP-20* possui diversas características estruturais únicas e é expresso durante toda a fase secretora e parte do estágio de maturação.<sup>17,19,56,64,65,66</sup>

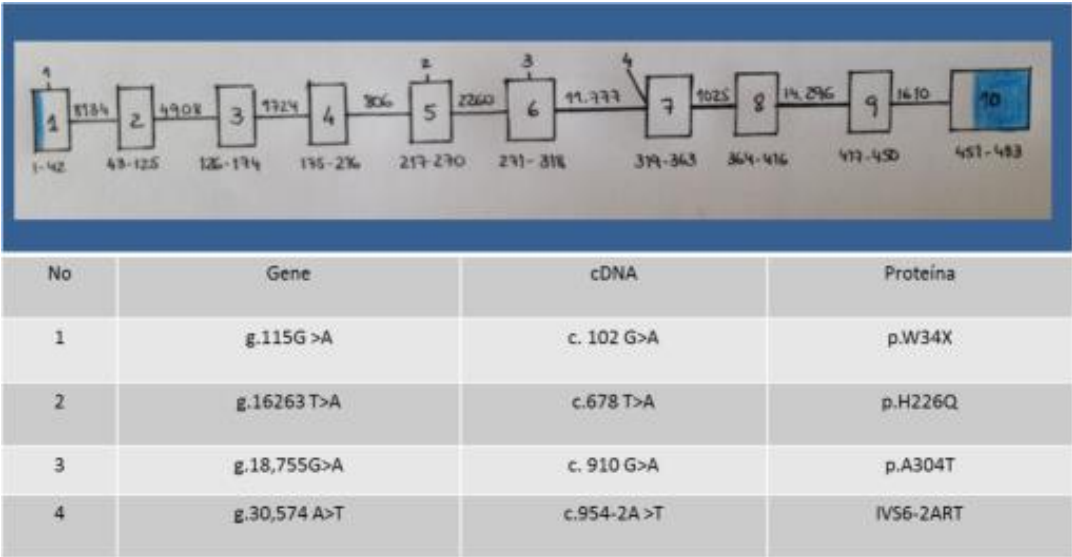
Até ao momento quatro mutações foram identificadas neste gene, que correspondem a substituições de uma única base que afetam o exão 1, o exão 5, o exão 6 e o intrão 6. A consequência final destas mutações é a redução significativa, ou a perda total, da atividade catalítica da *MMP-20*, o que explica o fenótipo de AI hipomaturada pigmentada, caracterizado por um esmalte com um teor mineral reduzido. Nestes casos os dentes têm uma coloração laranja-acastanhada, uma espessura de esmalte normal mas uma radiopacidade menor, mostrando pouco contraste quando comparado com a dentina.<sup>19,36,41,51,66</sup>

**Figura 12 – Esquema ilustrativo sobre a localização do gene *MMP-20*.**



Fonte: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMP20> (Retirado sem autorização do autor)

**Figura 13 – Esquema ilustrativo das mutações causadoras de AI autossômica recessiva (ARAI) relacionadas com o *MMP-20*.**



**Legenda:** Os exões correspondem às caixas numeradas; os intrões são as linhas que ligam os exões. O número por baixo do intrão indica a sua duração (em pares de bases). Os números por baixo de cada exão mostram a gama de aminoácidos codificados por ele. As regiões de exões sombreadas são não-codificantes. Locais de mutação são numerados a negrito. Os números de genes começam a partir do primeiro nucleotídeo de sequências genômicas de referência (MMP20, NG\_012151.1). Os números de cDNA começam a partir do local de iniciação da tradução (MMP20, NM\_004771.3).

**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C.; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323 (Adaptado).

**Tabela VIII – Gene *MMP20* mutado: características genéticas e fenóticas**

Gene	Forma de Herança	Localização do gene afetado	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
Enamelisina ( <i>MMP-20</i> )  11q22.3-q23	Autossômica Recessiva	Exão 1	c.102G - A;p.W34X	Hipomaturado - Hipoplásico
		Exão 5	c.678T - A;p.H226Q	Hipomaturado
		Exão 6	c.910G - A;p.A304T	Hipomaturado
		Intrão 6	c.954-2A- T;p.I319X o' p.I319fs338X	Hipomaturado

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; Biochem Genet (2011) 49:104–121; Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C.; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323. (Adaptado).

### Mutações no gene da Calicreína 4 (*KLK4*): Genótipo e Fenótipo

A proteína *KLK4* é uma protease de serina independente do cálcio codificada pelo cromossoma 19q13.4. Encontra-se presente em diversos tecidos humanos, sendo a sua função ainda desconhecida. É segregada como um zimogénio inativo de 230 a.a. que origina, posteriormente, uma proteína ativa (de 224 a.a.) pela remoção de um pró-peptídeo de 6 a.a. pela *MMP-20*. O *KLK4* humano é composto por seis pontes dissulfureto e um potencial local de glicosilação ligado ao terminal-N, distanciado do local ativo da enzima. De grande importância para a função da *KLK4* é uma tríade de aminoácidos catalíticos (H71, S207 e D116).<sup>17,64,66</sup>

A sua expressão pelos ameloblastos começa na fase de transição e continua ao longo da maturação do esmalte. A atividade da *KLK4* observada no esmalte altamente mineralizado, na junção amelo-dentinária durante a fase secretora, deve-se à sua expressão pelos odontoblastos. A *KLK4* é responsável pela degradação do produto de clivagem, a TRAP amelogenina, em fragmentos menores.<sup>17,64,66</sup>

O gene *KLK4* é composto por seis exões, dos quais cinco são de codificação. Apenas uma única mutação neste gene foi relatada. Esta mutação, do tipo *nonsense*, consiste numa substituição de bases no exão 4 resultando, a nível proteico, na substituição de um resíduo de triptofano por um codão stop na posição do aminoácido 153. O efeito desta modificação é a síntese duma proteína truncada que carece de 101 aminoácidos, incluindo domínios funcionalmente importantes para a atividade catalítica da enzima, o que a torna não funcional. A perda de função da *KLK4* afeta a maturação do esmalte, causando retenção de proteínas e formação de cristais que não completam o seu crescimento final nem atingem o seu grau normal de mineralização.<sup>36, 64, 66</sup>

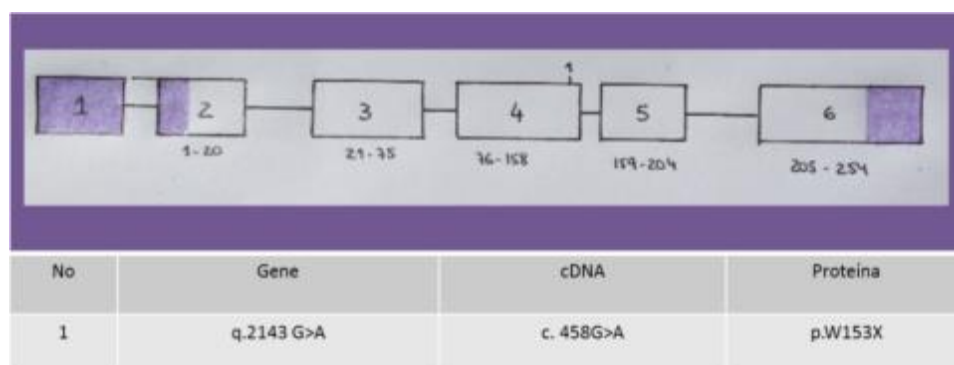
A mutação g.2143G.A é a primeira mutação relatada no gene *KLK4* humano causadora de ARAI hipomaturada, afetando uma protease envolvida na transformação da matriz do esmalte e fundamenta a hipótese anterior de Witkop e Sauk que um defeito de protease pode estar subjacente na ARAI hipomaturada pigmentada.<sup>64,66</sup>

O fenótipo de esmalte hipomaturado, observado com a mutação no *KLK4*, é consistente com a perda da função da proteína na mineralização do esmalte, o que origina uma redução dramática do conteúdo mineral.<sup>19,56,64,66</sup>

Os dentes dos indivíduos afetados têm uma cor laranja-acastanhada acentuada, tanto nas dentições decídua como na permanente. Radiograficamente os dentes têm morfologia normal, mas o esmalte tem uma diminuição da radiopacidade quando comparado com os dentes normais. Os cristais de hidroxiapatite parecem estar mais espaçados entre si e o esmalte tem uma maior retenção da proteína amelogenina.<sup>19,51,56,64,66</sup>

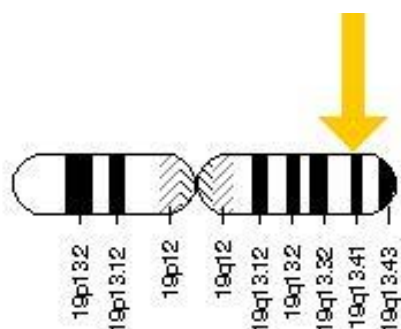
A limitação do fenótipo ao esmalte nos indivíduos afetados sugere que a *KLK4* pode ter distintas funções ou redundâncias, em diferentes tecidos. O fenótipo focado pode também ser explicado pela existência de genes calicreína com expressão limitada ao desenvolvimento de esmalte (apenas o *KLK4* tem expressão localizada no esmalte), enquanto outros tecidos demonstram expressar múltiplos genes calicreína (por exemplo a pele que expressa o *KLK1*, o *KLK4*, o *KLK5*, o *KLK6*, o *KLK7*, o *KLK8*, o *KLK11* e o *KLK13*). A raridade de casos de ARAI hipomaturada na população sugere que mutações no gene *KLK4* não são comuns. A existência de indivíduos afetados homozigóticos para a mutação g.2143G.A aumenta as possibilidades de se tratar de cruzamentos com elevada taxa de consanguinidade.<sup>64,66</sup>

**Figura 14 – Esquema ilustrativo da mutação no *KLK4* associada a AI autossômica recessiva (ARAI).**



**Fonte:** Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C.; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323 (Adaptado)

**Figura 15 – Localização do gene *KLK4*.**



**Fonte:** <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/KLK4> (Retirado sem autorização do autor)

**Tabela IX – Gene *KLK4* mutado: características genéticas e fenotípicas.**

Gene	Forma de Herança	Localização do gene afetado	Mutação (cDNA; Proteína)	Fenótipo Clínico
Calicreína 4 ( <i>KLK4</i> ) 19q13.3-q13.4	Autossômica Recessiva	Exão 4	c.458G - A; p.W153X	Hipomaturado

**Fonte:** Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; Biochem Genet (2011) 49:104–121; Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C.; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; Eur J Oral Sci. 2011; 119(Suppl 1): 311–323. (Adaptado).



Uma comparação dos fenótipos dentários em pacientes com mutações nos genes da *KLK4* e da *MMP20* mostra que compartilham muitas características semelhantes. As coroas de esmalte são normais, em tamanho e forma, mas têm uma superfície mais áspera e menos reflexiva do que a do esmalte normal, parecendo mais frágeis na medida em que mostram uma maior tendência à fratura embora, aparentemente, sem serem mais suscetíveis à cárie dentária. A radiodensidade do esmalte defeituoso é geralmente menor do que a do esmalte normal podendo, no entanto, ainda ser distinguida da dentina subjacente. Os dentes de pacientes com mutação no gene da *KLK4* têm uma tonalidade mais homogênea, amarela escura, enquanto os dentes dos pacientes com mutação no gene da *MMP-20* têm uma coloração castanha acinzentada irregular e são um pouco mais brilhantes. No geral os fenótipos dentários *KLK4* e *MMP-20* são muito semelhantes.<sup>64</sup>

## **Capítulo 4 – Casos Clínicos**

---

## Casos Clínicos

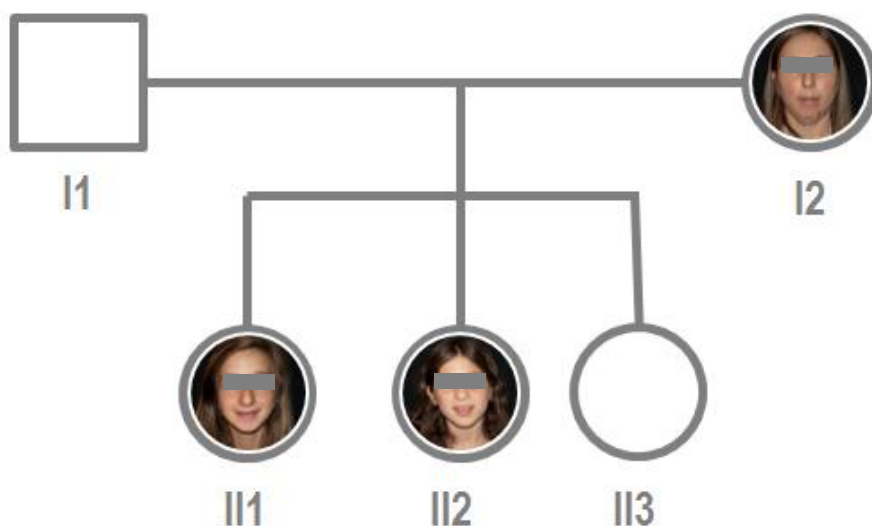
Ao longo deste capítulo serão apresentados e documentados dois casos clínicos atendidos no serviço de Genética Orofacial e de Ortodontia da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

Os casos referem-se a duas pacientes do sexo feminino, irmãs, ambas afetadas, que se dirigiram a esta instituição por motivos estéticos e de elevada sensibilidade dentária.

É ainda de referir, que a progenitora das pacientes é também paciente nesta Faculdade e portadora da mesma patologia e que existe uma irmã mais nova das pacientes estudadas que é saudável na dentição decídua.

**Figura 16 – Heredograma de família com fenótipo de *Amelogenesis Imperfecta*.**

Fonte: Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.



### Legenda:

- I1** – Progenitor masculino não afetado por AI
- I2** – Progenitor feminino afetado por AI
- II1** – MJTB filha mais velha do casal afetada por AI
- II2** – LMTB filha intermédia do casal afetada por AI.
- II3** – Filha mais nova do casal ainda com dentição decídua, para já não afetada por AI.

## Caso 1

A paciente MJTB, com 13 anos e 8 meses de idade, do género feminino, recorreu à consulta de ortodontia apresentando como motivações principais a resolução do problema estético, relacionado com a forma e irregularidade das posições dentárias, e da sensibilidade dentária.

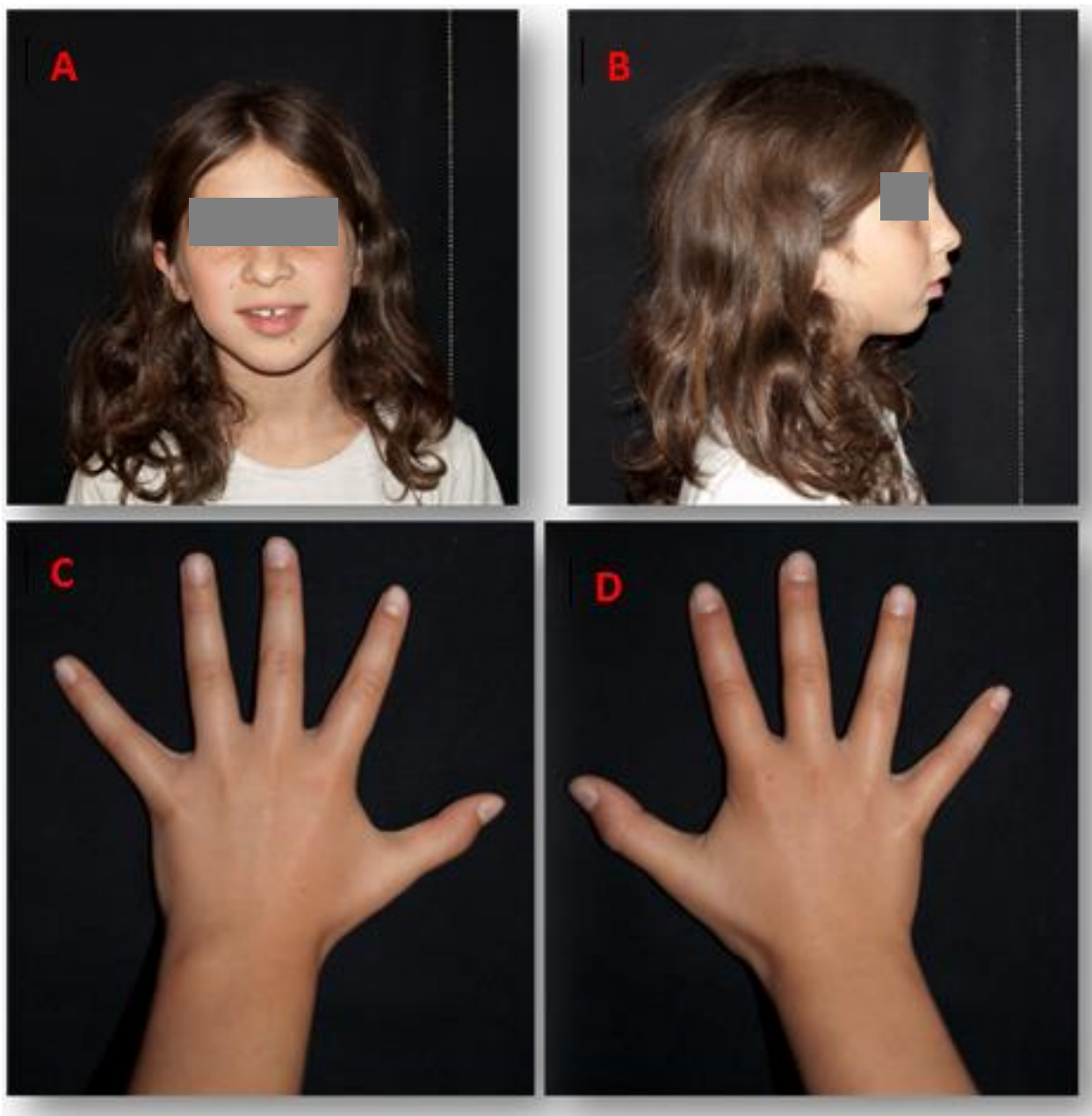
Apresentava o desenvolvimento físico e intelectual adequado à idade, higiene oral regular e apresentava-se em fase de dentição definitiva.

Em exame intra-oral foi possível observar uma arcada superior com forma harmoniosa e simétrica, estando todos os dentes permanentes presentes na arcada, sem a existência de dentes supranumerários. Os dentes apresentavam-se amarelo-acastanhados, as faces oclusais e bordos incisivos marcados por atrição, ausência de pontos de contacto em praticamente todos os dentes e a superfície tinha um aspeto relativamente rugoso.

Da avaliação ortodôntica constatou-se a presença de um perfil facial convexo, um desequilíbrio dos andares faciais verificando-se um aumento do andar inferior da face, um padrão facial dolicofacial e nariz simétrico (Figura 17).

A sobremordida vertical estava diminuída, era de -0,3 mm, traduzindo-se desta forma numa mordida aberta. A paciente apresentava classe II molar e canina, tratando-se de uma má-oclusão de Classe II de Angle (Figura 18).

A radiografia panorâmica, a telerradiografia de perfil, a cefalometria lateral e o respetivo estudo cefalométrico confirmaram o diagnóstico clínico (Figuras 19, 20, 21, 22).



**Figura 17 – Fotografias extraorais MJTB.**

**Fonte:** Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.

**Legenda:**

- A – Fotografia extraoral frontal
- B - Fotografia extraoral de perfil
- C – Fotografia extraoral mão esquerda
- D – Fotografia extraoral mão direita



**Figura 18 – Fotografias intraorais MJTB.**

**Fonte:** Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.

**Legenda:**

- 1 – Fotografia intraoral lateral direita
- 2 - Fotografia intraoral frontal
- 3 – Fotografia intraoral lateral esquerda
- 4 – Fotografia intraoral da arcada superior
- 5 – Fotografia intraoral dos incisivos superiores e inferiores
- 6 – Fotografia intraoral da arcada inferior



**Figura 19 – Ortopantomografia MJTB**

**Fonte:** Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.

Na radiografia panorâmica (Figura 19) verifica-se a presença de uma fina camada radiopaca de esmalte, ou mesmo a sua ausência, o que se traduz, em alguns dentes, na ausência completa de cúspides.

Também é possível verificar a ausência de contactos interdentários, tal como se constatou no exame clínico.

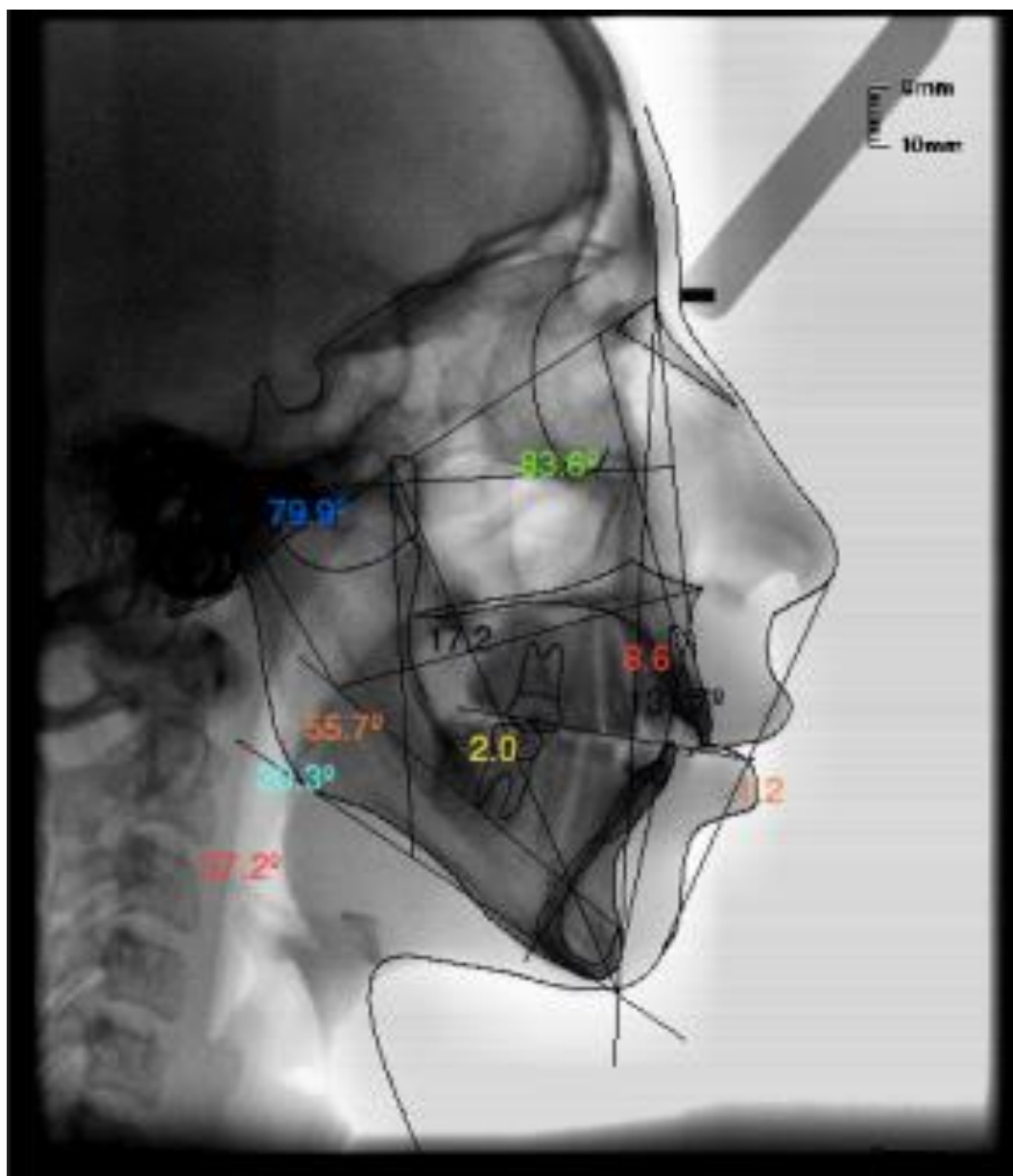
No que concerne à dentina e à polpa, estas apresentam-se com a sua translucidez normal, sendo identificados facilmente os seus limites.



**Figura 20 – Telerradiografia de perfil direito MJTB.**

**Fonte:** Serviço de Ortodontia da FMDUP.

A telerradiografia facial em incidência de perfil (Figura 20) permitiu verificar que a paciente se enquadra num tipo Classe II de Angle, com um padrão dolicofacial.



**Figura 21 – Cefalometria lateral e traçado Cefalométrico MJTB.**

Fonte: Serviço de Ortodontia da FMDUP.



### Análise do Jarabak

Medidas					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Na - S - Ar	122.8	122.0 ± 5.0	0.8		CiÓsea
Ângulo Articular	150.7	143.0 ± 6.0	7.7	x	DolicoFacial
Ângulo Gonio	136.1	130.0 ± 7.0	6.1		MesoFacial
Soma 1-2-3	409.7	396.0 ± 6.0	13.7	xxx	DolicoFacial
Ângulo Gonio Superior	50.1	53.5 ± 1.5	-3.4	-xxx	DolicoFacial
Ângulo Gonio Inferior	86.1	72.5 ± 2.5	13.6	xxxxxx	DolicoFacial
Compr. Base Craneal Posterior	31.7	33.9 ± 3.0	-2.2		MesoFacial
Altura da Rama	33.1	47.3 ± 5.0	-14.1	-xxx	DolicoFacial
Compr. da Base Craneal Anterior	61.8	74.3 ± 3.0	-12.5	-xxxxx	Hipoplasia
Comprimento do Corpo Mandibular	62.0	74.3 ± 5.0	-12.3	-xxx	Retrognatismo Mandibular
Altura Facial Posterior	62.7	77.5 ± 7.5	-14.8	-x	BraquiFacial
Altura Facial Anterior	114.5	112.5 ± 7.5	2.0		MesoFacial
Alt. Fac. Post/Alt. Fac. Ant.	54.8	63.5 ± 1.5	-8.7	-xxxxxx	DolicoFacial
Base Craneal Post/ Altura da Rama	1.0	0.8 ± 0.3	0.2		MesoFacial

### Análise Mc. Namara

Maxila à Base do Crânio					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Na   ao ponto A	2.4	0.8 ± 1.0	1.5	x	
Ângulo Nasolabial	107.4	102.0 ± 8.0	5.4		

Maxila à Mandíbula					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Condilo ao ponto A	78.3	91.7 ± 4.0	-13.4	-xxx	
Condilo ao Gnation	100.5	116.3 ± 4.0	-15.9	-xxx	
Dif. Maxilar-Mandibular	22.2	24.7 ± 4.0	-2.5		
Altura Facial Anterior Inferior	68.0	63.7 ± 4.0	4.3	x	
Ângulo Plano Mandibular	37.2	24.6 ± 4.0	12.6	xxx	
Eixo Facial McNamara	100.1	90.0 ± 3.0	10.1	xxx	

Mandíbula à Base do Crânio					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Perpendicular Pg.-Na	-12.4	-1.2 ± 2.0	-11.2	-xxxxxx	

Dentição					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
1 ao Ponto A	1.3	5.0 ± 1.0	-3.7	-xxx	
1 ao A-Po	1.0	2.0 ± 1.0	-1.0		

Análise Aérea					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Faringe Inferior	14.3	12.5 ± 3.0	1.8		
Faringe Superior	16.7	17.5 ± 3.0	-0.8		

### Análise de Ricketts

Problema Dentário					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Relação Molar (A6-B6)	2.0	-3.0 ± 3.0	5.0	x	Classe II Dentária
Relação Canina (A3-B3)	2.1	-2.0 ± 3.0	4.1	x	Classe II Dentária
Overjet (B1-A1 Horz.)	5.4	2.5 ± 2.5	2.9	x	Positivo
Overbite (B1-A1 Vert.)	-0.3	2.5 ± 2.5	-2.8	-x	Mordida Aberta
Extrusão Inc. Inferior (B1-Ocl.)	0.7	1.3 ± 2.0	-0.5		Normal
Ângulo Interincisivo (A1 - B1)	131.7	132.0 ± 6.0	-0.3		Normal

Figura 22 – Estudo Cefalométrico MJTB.

Fonte: Serviço de Ortodontia da FMDUP

Através deste estudo (Figura 21, 22) conseguimos obter informações relevantes relativas ao perfil facial da paciente, nomeadamente a classe II canina e molar, um overjet aumentado, um overbite diminuído o que origina uma mordida aberta, um ângulo interincisivo normal e um posicionamento correto do incisivo inferior em relação ao plano oclusal.

Após a avaliação global da paciente efetuou-se o diagnóstico clínico de uma *Amelogenesis imperfecta* do tipo Hipoplásico Suave, estando a ser estudado o plano de tratamento que passará, muito provavelmente, pela realização de tratamento cirúrgico ortodôntico ortognático (TOCO) aparelhagem fixa e reabilitação oral por meio de restaurações e coroas de prótese fixa.

A abordagem desta paciente enquadra-se num plano de tratamento multidisciplinar coordenado pelo departamento de Genética Orofacial da FMDUP que tem por objetivos não só melhorar a funcionalidade e a estética facial e dentária mas também facilitar a reabilitação funcional dada a elevada sensibilidade dentária, bem como uma maior suscetibilidade à cárie dentária.

## Caso 2

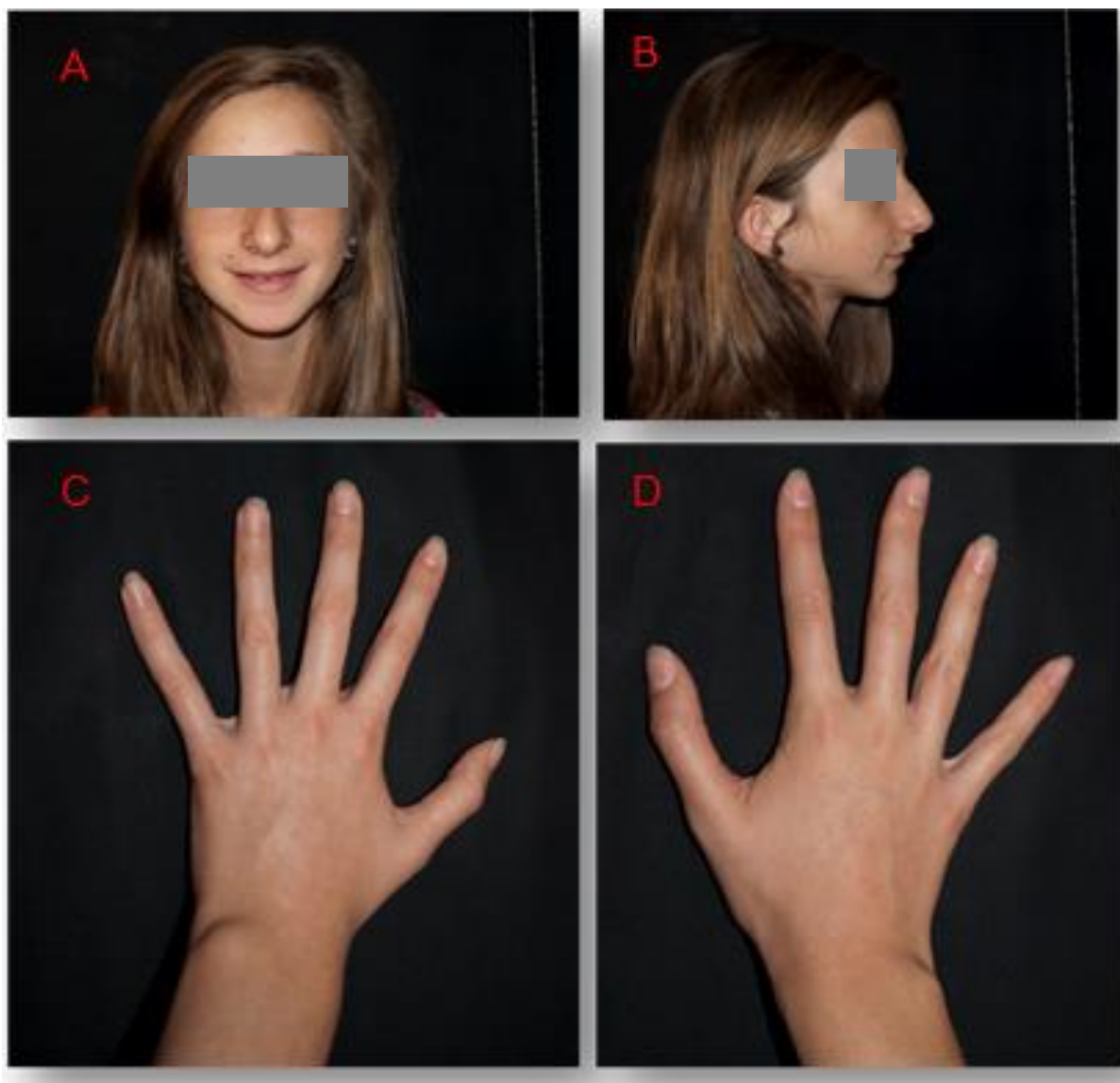
A paciente LMTB, com 17 anos e 10 meses de idade, do género feminino, recorreu à consulta de ortodontia pelo mesmo motivo da irmã acima referida, ou seja, a resolução do problema estético, relacionado com a forma e posições dentárias, e da hipersensibilidade dentária.

Em exame intra-oral foi possível observar uma arcada superior com forma harmoniosa e simétrica. Na arcada superior a paciente não apresenta os terceiros molares e na arcada inferior a paciente já não possui os primeiros molares de ambos os quadrantes. Não existem dentes supranumerários. Os dentes apresentavam-se amarelo-acastanhados, as faces oclusais e bordos incisivos marcados por atrição, ausência de pontos de contacto em praticamente todos os dentes e a superfície tinha um aspeto relativamente rugoso.

Apresentava um desenvolvimento físico e intelectual adequado à idade, higiene oral regular e apresentava-se em fase de dentição definitiva. O estudo ortodôntico constatou um perfil facial convexo, um equilíbrio entre os andares faciais, um padrão facial dolicofacial e nariz simétrico (Figura 23).

A sobremordida vertical estava aumentada, sendo de 5,1mm, traduzindo-se numa mordida profunda. A paciente apresentava classe II molar e canina, tratando-se de uma má-oclusão de Classe II de Angle (Figura 24).

A radiografia panorâmica, a telerradiografia de perfil, a cefalometria lateral e o respetivo estudo cefalométrico confirmaram o diagnóstico clínico (Figuras 25, 26, 27, 28).



**Figura 23 – Fotografias extraorais LMTB.**

**Fonte:** Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.

**Legenda:**

- A – Fotografia extraoral frontal
- B – Fotografia extraoral de perfil
- C – Fotografia extraoral mão esquerda
- D – Fotografia extraoral mão direita



**Figura 24 – Fotografias intraorais LMTB.**

**Fonte:** Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.

**Legenda:**

- 1 – Fotografia intraoral lateral direita
- 2 – Fotografia intraoral frontal
- 3 – Fotografia intraoral lateral esquerda
- 4 – Fotografia intraoral da arcada superior
- 5 – Fotografia intraoral dos incisivos superiores e inferiores
- 6 – Fotografia intraoral da arcada inferior



**Figura 25 – Ortopantomografia LMTB**

**Fonte:** Serviço de Genética Orofacial da FMDUP.

Na radiografia panorâmica (Figura 25) podemos verificar a presença de uma fina camada radiopaca de esmalte, ou mesmo a sua ausência, o que se traduz, em alguns dentes, na ausência completa de cúspides.

Também aqui, é possível verificar a ausência de contactos interdentários, tal como se constatou no exame clínico.

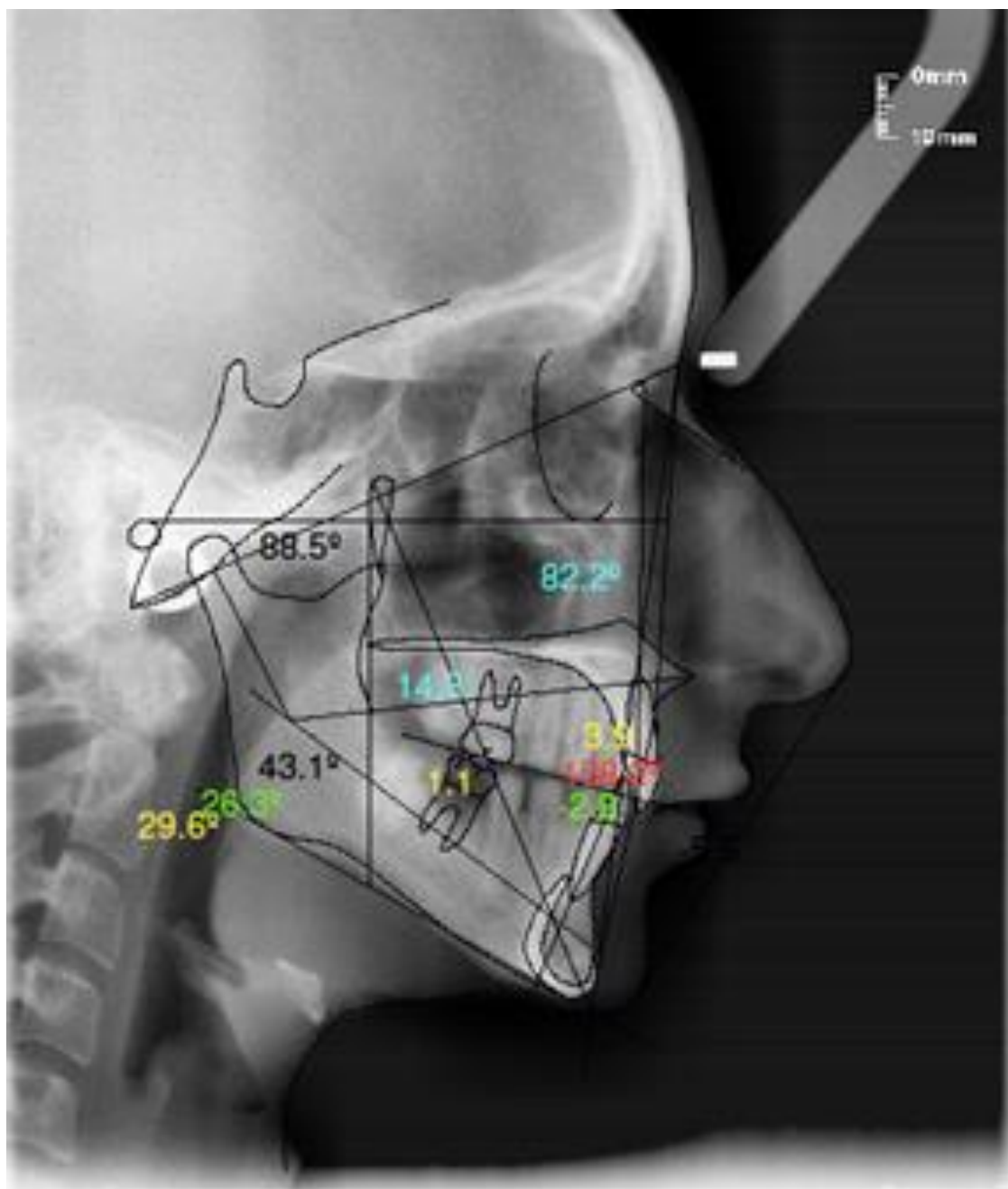
No que concerne à dentina e à polpa, estas apresentam-se com a sua translucidez normal, sendo identificados facilmente os seus limites.



**Figura 26 – Telerradiografia de perfil direito LMTB.**

**Fonte:** Serviço de Ortodontia da FMDUP.

A telerradiografia facial em incidência de perfil (figura 26) efetuada permitiu verificar que a paciente se enquadra num tipo Classe II de Angle, com um padrão mesofacial.



**Figura 27 – Cefalometria lateral e traçado Cefalométrico LMTB.**

Fonte: Serviço de Ortodontia da FMDUP.



### Análise de Jarabak

Medidas					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Na - S - Ar	114.4	122.0 ± 5.0	-7.6	-x	CIII/Osea
Ângulo Articular	145.8	143.0 ± 6.0	2.8		MesoFacial
Ângulo Gonio	132.3	130.0 ± 7.0	2.3		MesoFacial
Soma 1-2-3	392.5	396.0 ± 6.0	-3.5		MesoFacial
Ângulo Gonio Superior	56.5	53.5 ± 1.5	3.0	x	BraquiFacial
Ângulo Gonio Inferior	75.9	72.5 ± 2.5	3.4	x	DolicoFacial
Compr. Base Craneal Posterior	34.0	35.6 ± 3.0	-1.6		MesoFacial
Altura da Rama	39.0	50.2 ± 5.0	-11.3	-xxx	DolicoFacial
Compr. da Base Craneal Anterior	66.0	77.2 ± 3.0	-11.2	-xxx	Hipoplasia
Comprimento do Corpo Mandibular	59.3	77.2 ± 5.0	-17.9	-xxx	Retrognatismo Mandibular
Altura Facial Posterior	69.7	77.5 ± 7.5	-7.8	-x	BraquiFacial
Altura Facial Anterior	103.9	112.5 ± 7.5	-8.6	-x	DolicoFacial
Alt. Fac. Post./Alt. Fac. Ant.	67.1	63.5 ± 1.5	3.6	xx	BraquiFacial
Base Craneal Post/ Altura da Rama	0.9	0.8 ± 0.3	0.1		MesoFacial

### Análise Mc. Namara

Maxila à Base do Crânio					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Na   ao ponto A	-3.8	1.0 ± 1.0	-4.8	-xxxx	
Ângulo Nasolabial	98.5	102.0 ± 8.0	-3.5		

Maxila à Mandíbula					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Condilo ao ponto A	78.9	94.9 ± 4.0	-16.0	-xxxx	
Condilo ao Gnation	96.5	121.3 ± 4.0	-24.8	-xxxxx	
Dif. Maxilar-Mandibular	17.6	26.8 ± 4.0	-9.2	-xx	
Altura Facial Anterior Inferior	56.0	66.9 ± 4.0	-11.0	-xx	
Ângulo Plano Mandibular	30.3	24.2 ± 4.0	6.1	x	
Eixo Facial McNamara	91.5	90.0 ± 3.0	1.5		

Mandíbula à Base do Crânio					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Perpendicular Pg.-Na	-13.7	0.0 ± 2.0	-13.7	-xxxxx	

Dentição					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
1 ao Ponto A	-3.1	5.0 ± 1.0	-8.1	-xxxxx	
1 ao A-Po	-2.8	2.0 ± 1.0	-4.8	-xxxx	

Análise Aérea					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Faringe Inferior	15.4	12.5 ± 3.0	2.9		
Faringe Superior	17.6	17.5 ± 3.0	0.1		

### Análise de Ricketts

Problema Dentário					
Medida:	Valor	Média	Diferença	Unid Des	Classe
Relação Molar (A6-B6)	1.1	-3.0 ± 3.0	4.1	x	Classe II Dentária
Relação Canina (A3-B3)	2.3	-2.0 ± 3.0	4.3	x	Classe II Dentária
Overjet (B1-A1 Horz.)	3.6	2.5 ± 2.5	1.1		Normal
Overbite (B1-A1 Vert.)	5.1	2.5 ± 2.5	2.6	x	Mordida Profunda
Extrusão Inc. Inferior (B1-Ocl.)	2.9	1.3 ± 2.0	1.7		Normal
Ângulo Interincisivo (A1 - B1)	158.2	132.0 ± 6.0	26.2	xxxx	Aberto

Figura 28 – Estudo Cefalométrico LMTB.

Fonte: Serviço de Ortodontia da FMDUP



Através deste estudo (Figura 27, 28) conseguimos obter informações relevantes relativas ao perfil facial da paciente, como uma classe II canina e molar, um overjet normal, um overbite aumentado o que origina uma mordida profunda, um ângulo interincisivo aumentado e o incisivo inferior encontra-se numa posição correta em relação ao plano oclusal.

Depois de realizada a avaliação global da paciente e tendo-lhe sido diagnosticada *Amelogenesis imperfecta* do tipo Hipoplásico Suave, estando a ser estudado o plano de tratamento que vise a sua reabilitação estética e funcional. Este tratamento incidirá, muito provavelmente, na realização de tratamento cirúrgico ortodôntico ortognático (TOCO) aparelhagem fixa e reabilitação oral por meio de restaurações e coroas de prótese fixa.

A necessidade de uma abordagem multidisciplinar da paciente fez com que fosse encaminhada para o departamento de Genética Orofacial da FMDUP por forma a melhorar tanto a função como a estética facial e dentária além de tentar minimizar a extrema sensibilidade dentária, ao mesmo tempo que se promove o controlo da maior suscetibilidade à cárie dentária.

## ● **Capítulo 5 – Conclusão**

---

## Conclusão

Nos últimos anos, um grande esforço tem sido feito para entender os mecanismos moleculares e celulares que controlam o desenvolvimento dentário.

No entanto, o conhecimento atual sobre as patologias dentárias humanas conhecidas, como é o caso da *Amelogenesis imperfecta*, está longe de ser o desejado.

O termo *Amelogenesis imperfecta* (AI) designa um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de condições que afetam, principalmente, a formação do esmalte dentário.

Grandes progressos têm sido feitos em relação à definição da base genética da AI. Até à data, as mutações em vários genes (*AMELX*, *ENAM*, *FAM83H*, *DLX3*, *WDR72*, *MMP-20*, *KLK4*) foram identificadas como causadoras de AI.

Alterações no gene *AMELX* são responsáveis por AI associada ao cromossoma X. Mutações nos genes *ENAM*, *FAM83H*, *DLX3*, *WDR72*, *KLK4* e *MMP-20* originam AI com padrão autossômico de herança, estando o gene *DLX3* associado a AIHHT.

A *AMBN* e *TUFT* são outros genes candidatos para a AI mas o seu envolvimento na doença ainda não foi estabelecido. A identificação de novos genes, o conhecimento das suas funções e a sua regulação através de fatores locais, sistêmicos e ambientais deve proporcionar uma compreensão mais clara da multiplicidade de manifestações clínicas observadas.

Assim, com esta monografia, procuraram-se estabelecer correlações genótipo-fenótipo para todas as formas de AI conhecidas até à data. À medida que o conhecimento sobre as mutações genéticas associadas com os vários tipos de AI for aumentando, também a nossa capacidade de fazer um diagnóstico preciso e correto de AI será mais apurada.

O melhor conhecimento da correlação das mutações genéticas com os respetivos fenótipos clínicos será extremamente valioso para a interceção em pacientes com AI. Além disso este conhecimento permitir-nos-á efetuar melhores previsões dos tipos de AI, compreender cada vez melhor as características desta doença e, assim, selecionar as abordagens de tratamento ideais para cada caso.

Em suma, a AI é um problema grave que pode resultar na redução da qualidade de saúde oral de um indivíduo e que, em muitos casos, afeta também a sua qualidade de vida. Por este motivo, novos e mais estudos moleculares e bioquímicos devem ser realizados na tentativa de continuar a identificar genes e a catalogar mutações subjacentes a diferentes formas de AI. Tal avanço científico irá proporcionar uma maior e melhor compreensão das anomalias que afetam o esmalte dentário, além de facilitar o desenvolvimento de esquemas de classificação mais elaborados e concretos que relacionem os diferentes fenótipos clínicos observados, bem como os mecanismos moleculares subjacentes, que podem auxiliar os médicos dentistas na determinação do tipo de tratamento mais adequado.

A medicina dentária generalista, em conjunto com outras especialidades médico-dentárias e a genética orofacial poderão contribuir para uma intervenção precoce em pacientes portadores desta patologia, minimizando transtornos funcionais e emocionais, inerentes à maioria dos casos diagnosticados.

## **Capítulo 6 – Referências Bibliográficas**

---

## Referências Bibliográficas

1. Crawford PJM; Aldred M; Bloch-Zupan A.; Review Open Access Amelogenesis imperfecta; Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:17
2. Haubek D.; Gjørup, H.; Jensen, L.G.; Juncker, I.; Nyegaard, M.; Børglum, A.D.; Poulsen, S.; Hertz, J.M.; Limited phenotypic variation of hypocalcified Amelogenesis imperfecta in a Danish five-generation family with a novel FAM83H nonsense mutation; International Journal of Paediatric Dentistry 2011; 21: 407–412
3. Gopinath V.K. , Yoong T.P., Yean C.Y., Ravichandran M.; Identifying polymorphism in enamel gene in amelogenesis imperfecta (AI); archives of oral biology 53 (2008) 937–940
4. El-Sayed W.; Shore R.C.; Parry D.A.; Inglehearn C.F.; Mighell A.J.; Hypomaturational Amelogenesis Imperfecta due to WDR72 Mutations: A Novel Mutation and Ultrastructural Analyses of Deciduous Teeth; Cells Tissues Organs 2011;194:60–66
5. Gjørup, H.; Haubek, D.; Hintze, H.; Haukali, G.; Løvschall, H.; Hertz, J.M.; Poulsen, S.; Hypocalcified type of amelogenesis imperfecta in a large family: clinical, radiographic, and histological findings, associated dento-facial anomalies, and resulting treatment load; Acta Odontologica Scandinavica, 2009; 67: 240-247
6. Gasse B.; Silvent J.; Sire J. Y. ; Evolutionary Analysis Suggests That AMTN is Enamel-specific and a Candidate for AI ; J Dent Res 91(11):1085-1089, 2012
7. Canger E.; Çelenk P.; Yenisey M.; Odyakmaz S.Z.; Amelogenesis Imperfecta, Hypoplastic Type Associated with Some Dental Abnormalities: Braz Dent J (2010) 21(2): 170-174
8. Lindemeyer, R. G., Gibson, C. W., Wright, T. J. Amelogenesis Imperfecta Due to a Mutation of the Enamelin Gene: Clinical Case With Genotype-phenotype Correlations; Pediatr Dent. 2010 ; 32(1): 56–60.
9. Kim, J.W.; Seymen, F.; Lee, K.E.; Ko, J.; Yildirim, M.; Tuna, E.B.; Gencay, K.; Shin, T.J.; Kyun, H.K.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.-C.; LAMB3 Mutations Causing Autosomal-dominant Amelogenesis Imperfecta; J Dent Res 92(10):899-904, 2013
10. L. Li; S. Yi; L. Beiyan; W. Hongkun; Candidate-gene exclusion in a family with inherited non-syndromic dental disorders; Gene 511 (2012) 420–426

11. Hart, T.C; Hart, P.S.; Gorry, M.C.; Michalec, M.D.; Ryu, O.H.; Uygur, C.; Ozdemir, D.; Firatli, S.; Aren, G.; Firatli E.; Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects; *J Med Genet* 2003;40:900–906
12. Nusier, M.; Yassin, O.; Hart, T.C.; Samimi, A.; Wright, J.T.; Phenotypic diversity and revision of the nomenclature for autosomal recessive amelogenesis Imperfecta; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2004;97:220-30
13. Hart, P.S.,Hart, T.C.; Michalec, M.D.; Ryu, O.H.; Simmons, D.; Hong, S.; Wright J.T.; Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta; *J Med Genet* 2004;41:545–549.
14. Kim J.W.; Seymen, F.; Lin, B.P.J.; Kiziltan, B.; Gencay, K.; Simmer J.P.; Hu, J.C-C.; ENAM Mutations in Autosomal-dominant Amelogenesis Imperfecta; *J Dent Res* 84(3):278-282, 2005
15. Ozdemir D.; Hart, P.S.; Ryu, O.H.; Choi, S.J.; Ozdemir-Karatas, M.; Firatli, E.; Piesco, N.; Hart, T.C.; MMP20 Active-site Mutation in Hypomaturation Amelogenesis Imperfecta; *J Dent Res* 84(11):1031-1035, 2005
16. Ozdemir D., Hart P.S., Firatli E., Aren G., Ryu O.H., Hart T.C.; Phenotype of ENAM Mutations is Dosage-dependent, *J Dent Res* 84(11):1036-1041, 2005
17. Stephanopoulos G.,Garefalaki M. E., Lyroudia K. Genes and Related Proteins Involved in Amelogenesis Imperfecta; *J Dent Res* 84(12):1117-1126, 2005
18. Masuyama T.; Miyajima K., Ohshima H., Osawa M., Yokoi N., Oikawa T., Taniguchi K.; A novel autosomal-recessive mutation, whitish chalk-like teeth, resembling amelogenesis imperfecta, maps to rat chromosome 14 corresponding to human 4q21, *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 451–456
19. Wright J. T.;The Molecular Etiologies and Associated Phenotypes of Amelogenesis Imperfecta; *Am J Med Genet A*. 2006; 140(23): 2547–2555.
20. Mendoza G.; Pemberton, T.J.; Lee, K.; Scarel-Caminaga, R.; Mehrian-Shai, R.; Gonzalez-Quevedo, C.; Ninis, V.; Hartiala, J.; Allayee H.; Snead, M.L.; Leal, S.M.; Line, S.R.P.; A new locus for autosomal dominant amelogenesis imperfecta on chromosome 8q24.3; *Hum Genet* (2007) 120:653–662
21. Pavlic` A., Petelin M., Battelino T.; Phenotype and enamel ultrastructure characteristics in patients with ENAM gene mutations g.13185–13186insAG and 8344delG; *Archives of oral biology* 5 2 (2 0 0 7) 2 09 – 2 17

22. Kida, M.; Sakiyama, Y.; Matsuda, A.; Takabayashi, S.; Ochi, H.; Sekiguchi, H.; Minamitake S.; Ariga T.; A Novel Missense Mutation (p.P52R) in Amelogenin Gene Causing X-linked Amelogenesis Imperfecta; *J Dent Res* 86(1):69-72, 2007
23. Santos, M.C.L.G.; Hart, P.S.; Ramaswami, M.; Kanno, C.M.; Hart, T.C.; Line, S.R.P.; Exclusion of known gene for enamel development in two Brazilian families with amelogenesis imperfecta; *Head & Face Medicine* 2007, 3:8
24. Kim, J-W; Lee, S-K; Lee, Z-H; Park, J-C; Lee, K-E; Lee, M-H; Park, J-T; Seo, B-M; Hu, J.C.-C.; Simmer, J.P.; FAM83H Mutations in Families with Autosomal-Dominant Hypocalcified Amelogenesis Imperfecta; *The American Journal of Human Genetics* 82, 489–494, 2008
25. Lee, S-K.; Hu, J.C-C.; Bartlett, J.D.; Lee, K-E; Lin, B.P-J.; Simmer, J.P.; Kim, J-W; Mutational Spectrum of FAM83H: The C-Terminal Portion is Required for Tooth Enamel Calcification; *Hum Mutat.* 2008; 29(8): E95–E99.
26. Bailleul-Forestier, I.; Molla, M.; Verloes, A.; Berdal, A.; The genetic basis of inherited anomalies of the teeth: Part 1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders ; *European Journal of Medical Genetics* 51 (2008) 273e291
27. Wright, J. T.; Hart, T.C.; Hart, P.S.; Simmons, D.; Suggs, C.; Daley, B.; Simmer, J.; Hu, J.; Bartlett, J. D.; Li Y.; Yuan, Z-A.; Kim Seow, W.; Gibson C.W.; Human and Mouse Enamel Phenotypes Resulting from Mutation or Altered Expression of AMEL, ENAM , MMP20 and KLK4, *Cells Tissues Organs* 2009;189:224–229
28. Becerik, S.; Cogulu, D.; Emingil, G.; Han, T.; Hart, P.S. ; Hart, T.C.; Exclusion of Candidate Genes in Seven Turkish Families With Autosomal Recessive Amelogenesis Imperfecta; *Am J Med Genet Part A* 149A:1392–1398.
29. Hyun H-K, Lee S-K, Lee K-E, Kang H-Y, Kim E-J, Choung P-H, Kim J-W. Identification of a novel FAM83H mutation and microhardness of an affected molar in autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. *International Endodontic Journal*, 42, 1039–1043, 2009.
30. Ding, Y.; Estrella, M.R.P.; Hu, Y.Y.; Chan, H.L.; Zhang, H.D.; Kim, J.-W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.-C.; Fam83h is Associated with Intracellular Vesicles and ADHCAI, *J Dent Res* 88(11) 2009
31. El-Sayed, W.; Parry, D.A.; Shore, R.C.; Ahmed, M.; Jafri, H.; Rashid, Y.; Al-Bahlani, S.; Al Harasi, S.; Kirkham, J.; Inglehearn, C.F.; Mighell, A.J.; Mutations in the Beta Propeller WDR72 Cause Autosomal-Recessive Hypomaturation Amelogenesis Imperfecta; *The American Journal of Human Genetics* 85, 699–705, 2009.



32. Lee, S.K.; Seymen, F.; Kang, H.-Y.; Lee, K.-E.; Gencay, K.; Tuna, B.; Kim, J.-W.; MMP20 Hemopexin Domain Mutation in Amelogenesis Imperfecta, *J Dent Res* 89(1) 2010
33. Lee, S.-K.; Seymen, F.; Lee, K.-E.; Kang, H.-Y.; Yildirim, M.; Tuna, E.B.; Gencay, K.; Hwang, Y.-H.; Nam, K.H.; De La Garza, R.J.; Hu, J.C.-C.; Simmer, J.P.; Kim, J.-W.; Novel WDR72 Mutation and Cytoplasmic Localization, *J Dent Res* 89(12) 2010
34. Pavlič, A.; Battelino, T.; Podkrajšek, K.T.; Ovsenik, M. ; Craniofacial characteristics and genotypes of amelogenesis imperfecta patients; *European Journal of Orthodontics* 33 (2011) 325–331
35. Lee, S.-K.; Lee, K.-E.; Jeong, T.-S.; Hwang, Y.-H.; Kim, S.; Hu, J.C.-C.; Simmer, J.P.; Kim, J.-W.; FAM83H Mutations Cause ADHCAI and Alter Intracellular Protein Localization, *J Dent Res* 90(3) 2011
36. Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Morales-Bozo, I.; Rojas-Alcayaga, G.; Cifuentes, V.; Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry; *Biochem Genet* (2011) 49:104–121
37. Urzúa, B.; Ortega-Pinto, A.; Farias, D.A.; Franco, E.; Morales-bozo, I.; Moncada, G.; Escobar-pezoa, N.; Scholz, U.; Cifuentes, V.; A multidisciplinary approach for the diagnosis of hypocalcified amelogenesis imperfecta in two Chilean families; *ActaOdontologicaScandinavica*, 2012; 70: 7–14
38. O’Sullivan, J.; Bitu, C.C.; Daly, S.B.; Urquhart, J.E.; Barron, M.J.; Bhaskar, S.S.; Martelli-Júnior, H.; Neto, P. E.S.; Mansilla, M.A. et al; Whole-Exome Sequencing Identifies FAM20A Mutations as a Cause of Amelogenesis Imperfecta and Gingival Hyperplasia Syndrome, *The American Journal of Human Genetics* 88, 616–620, 2011
39. Wright, J. T.; Torain, M.; Long, K.; Seow, K.; Crawford, P.; Aldred, M. J.; Hart, P.S.; Hart, T.C.; Amelogenesis Imperfecta: Genotype-Phenotype Studies in 71 Families; *Cells Tissues Organs* 2011;194:279–283
40. Michaud, J. L.; Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again; *Clin Genet* 2011: 80: 319–329
41. Chan, H.C.; Estrella, N.M.R.P.; Milkovich, R.N.; Kim, J.W.; Simmer, J.P.; Hu, J.C.C. ; Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds; *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(Suppl 1): 311–323.
42. Simmer, S.G. ; Estrella, N.M.R.P. ; Milkovich, R.N.; Hua, J.C.-C; Autosomal dominant amelogenesis Imperfecta associated with ENAM frameshift mutation p.Asn361Ilefs56; *Clin Genet* 2013: 83: 195–197

43. Hu, JC-C, Chan H-C, Simmer SG, Seymen F, Richardson AS, et al. (2012) Amelogenesis Imperfecta in Two Families with Defined AMELX Deletions in ARHGAP6. PLoS ONE 7(12): e52052. doi:10.1371
44. Wang, S.-K. ; Hu, Y.; Simmer, J.P. ; Seymen, F. ; Estrella, N.M.R.P.; Pal, S.; Reid, B.M. ; Yildirim, M.; Bayram, M. ; Bartlett, J.D.; Hu, J.C.-C.; Novel KLK4 and MMP20 Mutations Discovered by Wholeexome Sequencing, Dent Res 92(3):266-271, 2013
45. Gasse, B.; Karayigit, E.; Mathieu, E.; Jung, S.; Garret, A.;Huckert, M.; Morkmued, S.; Schneider, C.; Vidal, L. ; Hemmerlé, J.; Sire, J.-Y.; Bloch-Zupan, A.;Homozygous and Compound Heterozygous MMP20 Mutations in Amelogenesis Imperfecta, J Dent Res 92(7):598-603 2013
46. Gutierrez, S.J., Chaves, M.; Torres, D.M.; Briceño, I.; Identification of a novel mutation in the enamalin gene in a family with autosomal-dominant amelogenesis imperfect; archives of oral biology 52 (2007) 503 – 506
47. Kang, H.-Y. ; Seymen, F.; Lee, S.-K. ; Yildirim, M.; Bahar Tuna, E.; Patir, A.; Lee, K.-E.; Kim, J.-W.;Candidate Gene Strategy Reveals ENAM Mutations; J Dent Res 88(3):266-269, 2009
48. Gadhia, K.; McDonald, S.; Arkutu, N.; Malik, K.; Amelogenesis imperfecta: an introduction; British dental journal volume 212 no. 8 Apr 28 2012
49. Wright, J.T.; Frazier-Bowers, S.; Simmons, D.; Alexander, K.; Crawford, P.; Han, S.T.; Hart, P.S.; Hart, T.C.; Phenotypic Variation in FAM83H-associated Amelogenesis Imperfecta; J Dent Res 88(4):356-360, 2009
50. Hyun Cho, S.; Seymen, F.; Lee, K-E; Lee, S-K; Kweon, Y-S; Kim, K.J.; Jung, S-E et al; Novel FAM20A Mutations in Hypoplastic Amelogenesis Imperfecta, Human mutation, vol. 33, no. 1, 91–94, 2012
51. Papagerakis, P.; Lin, H-K.; Lee, K. Y.; Hu, Y.; Simmer, J. P.; Bartlett, J. D.;Hu4,J. C-C;Premature Stop Codon in MMP20 Causing Amelogenesis Imperfecta, J Dent Res. 2008; 87(1): 56–59.
52. Kim, J.-W.; Simmer, J.P.; Hu, Y.Y.; Lin, B.P.-L.; Boyd, C.; Wright, J.T.; Yamada, C.J.M.; Rayes, S.K.; Feigal, R.J.; Hu, J.C.-C.; Amelogenin p.M1T and p.W4S Mutations Underlying Hypoplastic X-linked Amelogenesis Imperfecta, J Dent Res 83(5):378-383, 2004
53. Poulsen, S. ; Gjørup, H.; Haubek, D.; Haukali, G.; Hintze, H.; Løvrschall, H.; Errboe, M.; Amelogenesis imperfecta a systematic literature review of associated dental and

oro-facial abnormalities and their impact on patients; *Acta Odontologica Scandinavica*, 2008; 66: 193-199.

54. Lindemeyer, R.G; Gibson, C.W; Wright, T.J.; Amelogenesis Imperfecta Due to a Mutation of the Enamelin Gene: Clinical Case With Genotype-phenotype Correlations; *Pediatr Dent*. 2010; 32(1): 56–60.

55. Deeley K, Letra A, Rose EK, Brandon CA, Resick JM, Marazita ML, Vieira AR. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan – Mayan population. *Caries Res*. 2008; 42:8–13.

56. Kim J-W, Simmer JP, Lin BP-L, Seymen F, Bartlett JD, Hu JC-C. Mutational analysis of candidate genes in 24 amelogenesis imperfecta families. *Eur J Oral Sci* 2006; 114(Suppl. 1): 3–12

57. <http://omim.org/geneMap/X/59?start=-3&limit=10&highlight=59>

58. Bansal AK, Shetty DC, Bindal R, Pathak A. Amelogenin: A novel protein with diverse applications in genetic and molecular profiling. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:395-9

59. Chan,H.-C.;Mai,L.; Oikonomopoulou, A.; Chan,H.L.; Richardson, A.S.; Wang, S.-K.; Simmer,J.P; Hu, J.C.-C;AlteredEnamelinPhosphorylation Site Causes AmelogenesisImperfecta; *J DentRes*89(7):695-699, 2010

60. OMIM (base de dados na Internet) Online Mendelian Inheritance in Man - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [acesso em 2014, Maio 17]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/606585>

61. OMIM (base de dados na Internet) Online Mendelian Inheritance in Man - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [acesso em 2014, Maio 17]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FAM83H>

62. OMIM (base de dados na Internet) Online Mendelian Inheritance in Man - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [acesso em 2014, Maio 17]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/DLX3>

63. OMIM (base de dados na Internet) Online Mendelian Inheritance in Man - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [acesso em 2014, Maio 17]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/WDR72>

64. Kim, J.W.; Simmer, J. P.; Hart, T.C.;Hart, P. S.;Ramaswami, M. D.;Bartlett, J. D.;Hu,J. C-C;MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta; *J Med Genet* 2005;42:271–275.

65. Poulsen, S. ; Gjørup, H.; Haubek, D.; Haukali, G.; Hintze, H.;Løvschall, H.; Errboe, M.;Amelogenesis imperfecta a systematic literature review of associated dental and oro-

facial abnormalities and their impact on patients; *Acta Odontologica Scandinavica*, 2008; 66: 193 – 199

66. Yuhe Lu, Y.; Papagerakis, P.; Yamakoshi, Y.; Hu, J. C-C.; Bartlett, J.D. ; Simmer, J.P. ; Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation; *Biol Chem*. 2008; 389(6): 695–700.

67. OMIM (base de dados na Internet) Online Mendelian Inheritance in Man - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [acesso em 2014, Maio 17]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMP20>

68. OMIM (base de dados na Internet) Online Mendelian Inheritance in Man - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [acesso em 2014, Maio 17]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/KLK>

## **Capítulo 7 – Anexos**

---

Exma. Senhora

Estudante Ana Rita Touro Cerejo Rabaça Vaz

Curso de Mestrado Integrado em

Medicina Dentária da

Faculdade de Medicina Dentária da U. Porto

9.05.14

04 ABR. 2014

**Assunto:** Avaliação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto do Plano de Atividades a realizar no âmbito da unidade curricular “Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica” do Mestrado Integrado em Medicina Dentária e cujo título é: “Amelogenesis Imperfecta – fenótipo e genótipo”.

Informo V. Exa. que o projeto supra citado foi:

- **Aprovado** na reunião da Comissão de Ética do dia 26 de março de 2014.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética



António Felino

(Professor Catedrático)

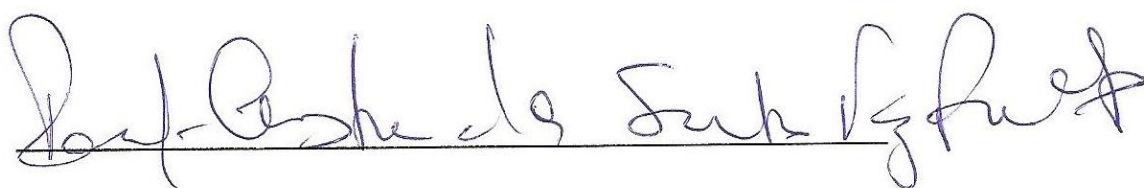
**Parecer do Orientador**

**Unidade Curricular de "Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica - 2013-14  
MIMD"**

Eu, Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes, Professora Auxiliar da Unidade Curricular de Genética Orofacial da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, venho por este meio dar a conhecer o meu parecer, na qualidade de Orientadora, acerca do trabalho desenvolvido pela estudante Ana Rita Touro Cerejo Rabaça Vaz, relativo à dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, integrada na modalidade de Revisão Bibliográfica e intitulada "*Amelogenesis Imperfecta* - fenótipo e genótipo".

Nessa conformidade e dando cumprimento ao disposto no Regulamento da Unidade Curricular (UC) de "Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica - 2013-14 MIMD", declaro que a Monografia desenvolvida pela estudante Ana Rita Touro Cerejo Rabaça Vaz, intitulada "*Amelogenesis Imperfecta* - fenótipo e genótipo", foi por mim conferida, está de acordo com as regras estipuladas pelo Regulamento da referida UC da FMDUP e se encontra em condições de ser apresentada em provas públicas.

Porto, 23 de Maio de 2014



Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes

(Orientadora,

Professora Auxiliar de Genética Orofacial da FMDUP)

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação/ Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/ Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

Porto, 23 de Maio de 2014

A Investigadora

Ava Rita Touro Cerejo Rabaca Oat